This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

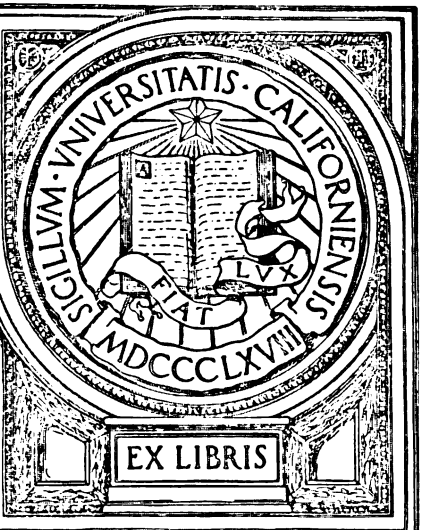
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 954 527

UNIVERSITY OF CALIFORNIA
MEDICAL CENTER LIBRARY
SAN FRANCISCO



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN CHICAGO, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN MARBURG, PROF. B. NAUNYN IN STRASSBURG, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, DR. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG, PROF. C. WEIGERT IN FRANKFURT A. M.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROFESSOR DER MEDICINISCHEN KLINIK — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE

IN STRASSBURG I. E.

SIEBENUNDVIERZIGSTER BAND.

MIT 49 ABBILDUNGEN IM TEXT.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1902.

Inhalt des siebenundvierzigsten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 19. December 1901).

Seite

I. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

162. Ueber Wirkungen und Nachwirkungen des Bromäthylens und Bromäthyls. Von Dr. D. Scherbatscheff, Assistent des pharmakologischen Instituts zu Moskau 1

II. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tokio.

Weitere Forschungen über die chemische Natur des Tetanustoxins. Von Dr. H. Hayashi, Assistentprofessor des Institutes . . 9

III. Aus der medicinischen Poliklinik zu Marburg.

Versuche über künstliche Einschränkung des Eiweissumsatzes bei einem fiebernden Hammel. Von Dr. S. Weber, früherem Assistenten der Poliklinik, z. Z. Assistenten am pharmakolog. Institut zu Strassburg i. E. (Mit 3 Curven.) 19

IV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Kenntniss des Phlorhizindiabetes. Von Dr. Otto Loewi, Privatdocent und Assistent des Institutes 48

V. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber den Einfluss des Camphers auf die Grösse der Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes. Ein Beitrag zur Lehre von der Herkunft der Glucuronsäure im Thierkörper. Von Dr. Otto Loewi, Privatdocent und Assistent des Institutes 56

VI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Frage nach der Bildung von Zucker aus Fett. Von Dr. Otto Loewi, Privatdocent und Assistent des Institutes 68

27976

Seite

VII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure beim Fleisch- und Pflanzenfresser. Von W. Bergmann 77

VIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

163. Ueber den Einfluss der Kohlensäureathmung auf die Körpertemperatur. Von Dr. N. v. Westenzyk, Marinestabsarzt aus St. Petersburg 82

IX. Aus der Kgl. chirurgischen Klinik zu Greifswald (Prof. Bier).

Ueber parenchymatöse Resorption. Von Dr. Rudolf Klapp, Assistenzarzt 96

X. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

164. Ueber die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Dimethylsulfates) und einiger verwandter Ester der Fettreihe. Von Dr. med. S. Weber, II. Assistent des Instituts 113

XI. Neue Beobachtungen über die wirksamen Stoffe des Guajakholzes und Guajakharzes. Von Ed. Schaer, Strassburg 128

XII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Von R. Gottlieb und R. Magnus. (Mit 14 Curven im Text.) . 135

Drittes und viertes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 11. März 1902).

XIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

Stoffwechselproducte des Chinins. Von Adolf Merkel, Volontär-Assistent 165

XIV. Aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

166. Ueber Fütterungsversuche mit Chondroitinschwefelsäure. Von Dr. med. et philos. nat. A. Kettner 178

XV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Die Thätigkeit des überlebenden Säugethierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Von R. Magnus. (Mit 7 Curven im Text.) 200

XVI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Tokio.

Ueber Athemversuche mit einigen Giften. Von Dr. K. Hayashi und Dr. K. Muto. (Mit 1 Abbildung.) 209

Seite

XVII. Ueber Resorption v. Kohlehydraten von der Schleimhaut des Rectums. Von Dr. Felix Reach. (Mit 1 Curve) 231

XVIII. Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Einige Beobachtungen an Venenpulsen. Von D. Gerhardt, a. o. Professor. (Mit 13 Curven) 250

XIX. Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Eiweissstoffwechsel bei Fiebernden. Von A. Ott, Heilstätte Oderbergi. Harz. (Mit 1 Curve) 267

XX. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

167. Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes. Ausgeführt mit Unterstützung des Elizabeth Thompson Science Fund in Boston. Von Edwin S. Faust, Privatdocent und I. Assistent des Institutes . . . 278

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft

(ausgegeben am 29. April 1902).

XXI. Studien über die paralytische Form von Vergiftung durch Muscheln (Mytilus edulis L.). Von Jörgen Thesen, Christiania. (Mit 1 Abbildung) 311

XXII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

168. Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe bei exocardialer Application. Von Prof. Dr. A. Benedicenti. (Mit 5 Curven) 360

XXIII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Die chemische Constitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung. Von E. Vahlen, Privatdocent und Assistent des Institutes 368

XXIV. Aus dem Institut für Pharmakologie der Kaiserl. Universität Moskau.

Ueber die Zersetzung des Jodkaliums im Organismus durch Nitrite. Von A. Stepanow 411

XXV. Eine Methode zum qualitativen Nachweis von Pentosen im Harne unter Ausschluss der Glykuronsäuren. Von K. von Alfthan, Helsingfors 417

XXVI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zwei neue Laboratoriumsapparate. Von Hans Meyer. (Mit 2 Abbildungen) 426

Seite

XXVII. Aus der medicinischen Klinik zu Breslau.

Das Verhalten von Adenin und Guanin im thierischen Organismus. Von Dr. Alfred Schittenhelm, Assistenzarzt 432

XXVIII. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslichte. Von Paul Gerlinger. (Mit 1 Abbildung) 438

M. Nencki †

Am 14. October verstarb zu Petersburg am Magencarcinom M. Nencki. Dieses Archiv verliert durch seinen Tod einen der älteren Mitarbeiter.

Marcell Nencki ist 1847 in Boczki im russischen Polen geboren. Nachdem er als ganz junger Mensch vorübergehend am polnischen Aufstande Theil genommen und es in Krakau und Jena mit dem Studium der Philosophie — ohne daran Geschmack zu finden — versucht hatte, kam er 1867 nach Berlin, wo er alsbald von dem Studium der Philosophie zu dem der Physik übertrat.

Durch Zufälligkeiten, deren ich mich nicht mehr genau entsinne, war er in das Laboratorium der Frerichs'schen Klinik in Berlin gerathen. Hier ward sein Interesse für pathologische Chemie erweckt, und dieses war es, welches ihn zur Medicin führte. Sein erster Lehrer hier war Schultzen (später — 1871 bis 72 — Kliniker in Dorpat), der ihn dann Baeyer zuführte.

1872 wurde Nencki als Docent für medicinische Chemie nach Bern berufen. Nach kurzer Zeit wurde er dort zum Prof. extraord. und bald zum ordentlichen Professor für medicinische Chemie ernannt. 1891 folgte er einem Rufe an das vom Prinzen von Oldenburg in Petersburg begründete Institut für experimentelle Medicin.

In seinen Arbeiten ist Nencki seiner ersten Wahl treu geblieben, sie liegen sämmtlich auf dem Gebiet der physiologischen und pathologischen Chemie, und auch als er sich mehr der Bacteriologie zuwandte, waren es doch auch hier in erster Linie die chemischen Fragen, die ihn interessirten. Es war in Bern, wo er diese

Wendung zur Bacteriologie machte; vielleicht wirkten äussere Umstände dabei mit, und auch in Petersburg war ihm die Bacteriologie in den Rahmen seiner amtlichen Thätigkeit gelegt.

Seine Arbeiten sind bis in die letzte Zeit fast alle in deutschen Zeitschriften, nur wenige in polnischen veröffentlicht worden. Zu seiner Inaugural-Dissertation über die Oxydation der aromatischen Substanzen im Thierkörper und die schon früher in Gemeinschaft mit Schultzen publicirte Arbeit über die Entstehung des Harnstoffes aus Amidosäuren im Thierkörper ist er in Berlin angeregt worden; alsbald nach seiner Berufung nach Bern geht er seine eigenen Wege.

In Bern haben ihn einerseits die thierischen Pigmente, anderseits die chemischen Vorgänge der Darmverdauung am längsten beschäftigt. Seine Arbeiten über den Blutfarbstoff führten ihn nicht unerheblich über Hoppe-Seyler hinaus, und für unsere Kenntnisse von den Pigmenten der melanotischen Geschwülste und den mit ihnen verwandten Pigmente sind seine Arbeiten Epoche machend.

Seine Arbeiten über die Darmverdauung führten ihn zur Entdeckung des Skatol und zur Darstellung des Salols, welch' letztere er in der bewussten Absicht in die Hand genommen hatte, ein für die Zwecke der Darm-Antisepsis brauchbares Mittel der Therapie zugängig zu machen. Ausserdem gewinnen seine Arbeiten über die Darmverdauung dadurch einen besonderen Werth, dass sie Nencki veranlassten, gegen die verführerischen Hypothesen Pasteur's Front zu machen, in denen dieser grosse Forscher nicht wenig Lust zeigte, die Verarbeitung der Speisen im Darm, welche ihre Resorption vorbereitet, als eine Leistung der dort hausenden Bacterienflora anzusprechen.

Mit all' diesen und sehr zahlreichen weiteren Arbeiten aus der Berner Zeit verlässt Nencki doch kaum das chemische Laboratorium, d. h. so sehr seine Studien durch das Interesse für die normalen und krankhaften Lebensvorgänge bestimmt sind, so hält er sich doch fast immer an die Chemie und ihre Methoden.

Nach seiner Uebersiedlung nach Petersburg hat er sich sehr activ an Fragen betheiligt, deren Beantwortung einen so genialen Vivisector verlangte, wie er ihn dort in Pawlow fand.

Unter den von Nencki in Gemeinschaft mit Pawlow ausgeführten Arbeiten sind es die über den Einfluss der Leberausschaltung auf den Stoffwechsel des Hundes, in denen sich die Mitarbeiterschaft Nencki's am nachdrücklichsten geltend macht.

Nencki war ein hochbegabter Mann, ein rastloser und dabei äusserst gewissenhafter Arbeiter mit weiten Gesichtspunkten. Es war ihm vergönnt, ein volles Menschenalter hindurch seinen oft kühn gesteckten Zielen nachzugehen, ohne von innen oder von aussen kommende Hemmung zu erfahren. Was ein solcher Mann in dieser Zeit erarbeitet hat, das kommt nicht nur in den glänzenden Entdeckungen, die er uns hinterlässt, zur Anschauung, dessen werden vielmehr erst die recht bewusst, die auf den gleichen Gebieten arbeitend, dort die Spuren finden, die der Vorarbeiter hinterlassen hat.

Strassburg i./E., November 1901.

Naunyn.

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

162. Ueber Wirkungen und Nachwirkungen des Bromäthylens und Bromäthyls.

Von

Dr. D. Scherbatscheff,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Moskau.

Die nächste Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen war ein Fall von tödtlicher Vergiftung durch Aethylenbromid, über welchen Prof. Schmiedeberg ein gerichtliches Obergutachten zu erstatten hatte. Es handelte sich um eine Frau, welcher von einem Zahntechniker unter Assistenz eines Arztes in der Narkose ein Zahn ausgezogen wurde. Es war Bromäthyl ($C_2 H_5 Br$) anzuwenden beabsichtigt. Der Apotheker aber hatte dieses mit Bromäthylen (Aethylenbromid) ($C_2 H_4 Br_2$) verwechselt, und letzteres aus einer chemischen Fabrik bezogen und statt Bromäthyl verabfolgt, ohne dass diese Verwechselung von dem Arzt bemerkt wurde. Die Narkose trat nicht ein, und es musste schliesslich zum Chloroform und zur localen Anästhesirung mit Cocain gegriffen werden. Ungefähr 1½ Stunden nach der Operation wurde die Frau auf dem Wege nach ihrem Heimathsorte unwohl, bekam starkes Erbrechen, musste sich nach der Heimkehr sofort zu Bette legen und starb unter Erscheinungen des Collaps am anderen Morgen.

Einige ganz ähnliche Fälle finden sich in der Litteratur.

Der erste Fall wurde von Dr. Hirsch[1]) beschrieben. Bei der Narkotisirung mit dem aus der Apotheke verschriebenen „Bromäthyl" kam keine Narkose zu Stande, aber nach der Operation traten Er-

1) Hirsch, Das Bromäthyl und die Bromäthylnarkose. Therapeut. Monatshefte. 1888. S. 556.

I.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

162. Ueber Wirkungen und Nachwirkungen des Bromäthylens und Bromäthyls.

Von

Dr. D. Scherbatscheff,

Assistent des pharmakologischen Instituts zu Moskau.

Die nächste Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen war ein Fall von tödtlicher Vergiftung durch Aethylenbromid, über welchen Prof. Schmiedeberg ein gerichtliches Obergutachten zu erstatten hatte. Es handelte sich um eine Frau, welcher von einem Zahntechniker unter Assistenz eines Arztes in der Narkose ein Zahn ausgezogen wurde. Es war Bromäthyl ($C_2 H_5 Br$) anzuwenden beabsichtigt. Der Apotheker aber hatte dieses mit Bromäthylen (Aethylenbromid) ($C_2 H_4 Br_2$) verwechselt, und letzteres aus einer chemischen Fabrik bezogen und statt Bromäthyl verabfolgt, ohne dass diese Verwechselung von dem Arzt bemerkt wurde. Die Narkose trat nicht ein, und es musste schliesslich zum Chloroform und zur localen Anästhesirung mit Cocain gegriffen werden. Ungefähr $1^1/_2$ Stunden nach der Operation wurde die Frau auf dem Wege nach ihrem Heimathsorte unwohl, bekam starkes Erbrechen, musste sich nach der Heimkehr sofort zu Bette legen und starb unter Erscheinungen des Collaps am anderen Morgen.

Einige ganz ähnliche Fälle finden sich in der Litteratur.

Der erste Fall wurde von Dr. Hirsch[1]) beschrieben. Bei der Narkotisirung mit dem aus der Apotheke verschriebenen „Bromäthyl" kam keine Narkose zu Stande, aber nach der Operation traten Er-

1) Hirsch, Das Bromäthyl und die Bromäthylnarkose. Therapeut. Monatshefte. 1888. S. 556.

brechen, Blässe, Ohrensausen und Kopfschmerz auf. Das Erbrechen dauerte die ganze Nacht und hörte erst am folgenden Tage auf. Die anderen Fälle sind ähnlich. Eine Besichtigung des Glases, aus dem das angebliche Bromäthyl genommen war, zeigte die Aufschrift „Aethylenum bromatum“ und darunter die Formel $C_2H_4Br_2$. Es handelte sich also in der That um eine Verwechselung beider Substanzen.

In dem von Dr. A.[1]) beschriebenen Falle wurde an einem 31 Jahre alten Manne wegen einer Operation an einer Zehe des einen Fusses zur Narkose nach Angabe des Arztes zunächst „Aethylenbromat“ verwandt und davon 40 g verbraucht. Der nächste Erfolg war, dass der Kranke unbändig wurde, injicirte Conjunctiva, Reizung im Kehlkopf und Schmerzen unter dem Brustbein bekam, aber nicht betäubt wurde, daher wurde weiter Chloroform angewandt. Als der Kranke erwachte, klagte er über Schmerzen unter dem Herzen, und im Laufe des Tages trat Erbrechen ein. Diese Beschwerden steigerten sich am anderen Tage noch erheblich. Der Tod trat in der folgenden Nacht unter den Erscheinungen der Herzschwäche bei vollständigem Bewusstsein ein. Bei der Section fand sich die Schleimhaut der Luftwege bis in die feinsten Bronchien hellroth gefärbt und mit röthlichem Schleim bedeckt. Durch die chemische Untersuchung wurde festgestellt, dass in der That Aethylenbromid angewandt worden war.

Dr. Reich[2]) hat einen Todesfall durch gemischte Bromäthyl-Chloroformnarkose beschrieben. Man kann aber nach den Symptomen voraussetzen, dass auch hier statt Bromäthyl Bromäthylen gebraucht wurde. Es wurden 12—15 g der Substanz verbraucht, und da keine Narkose zu Stande kam, fing man an, Chloroform auf die Maske zu giessen. Nach der Operation erwachte der Patient bald und fühlte sich einige Zeit gut. Nach wenigen Minuten trat aber Erbrechen mit schleimigem Auswurf auf. Das Erbrechen wiederholte sich im Verlaufe des Tages sehr oft. Am anderen Tage waren alle Symptome heftiger geworden. Nach 2 Tagen starb der Patient.

Auch Dr. Flatten[3]) hat einen Fall beschrieben, wo nach der

---

1) Tod durch Inhalation von Aethylenbromid. Aerztl. Mittheil. aus und f. Baden. 43. Jahrg. Nr. 12 u. 13. S. 92 u. 99. 1889. Refer. in Therapeut. Monatsh. 1889. S. 385.

2) Reich, Gemischte Bromäther-Chloroformnarkose mit tödtlichem Ausgang. Therapeut. Monatshefte 1893. S. 250.

3) Flatten, Tod durch Bromäthyl. Zeitschr. für Medicinalbeamte 1897. Nr. 7. Refer. in Virch. u. Hirsch. Jahresbericht 1897. I. S. 485.

Einathmung von 60 g „Bromäthyl" keine Narkose eintrat. Es stellten sich jedoch gleich darnach und auch späterhin Erbrechen und Durchfall ein; der Kranke wurde apathisch, klagte über Schwäche und über dumpfe Schmerzen im Kopfe; die Zahl der Herzschläge betrug 90 in der Minute, es zeigte sich spärliches Rasseln auf den Lungen; 23 Stunden nach der Narkose trat der Tod ein.

In allen diesen Fällen erfolgt nach der Inhalation keine Narkose. Die Kranken zeigten zunächst keine besonderen Erscheinungen, bis nach einiger Zeit Erbrechen verbunden mit den Erscheinungen grosser Schwäche auftreten und mit dem Tode endeten.

Es sind in der Litteratur auch einzelne Fälle beschrieben, in welchen man keine Verwechselung des Bromäthyls mit Bromäthylen voraussetzen kann und in denen der Tod einige Zeit nach der Bromäthylinhalation eintrat. Ob der Fall von Dr. Jendritza[1]) hierher gehört, ist zweifelhaft. Der Arzt wurde zu einer Kranken gerufen, einem Mädchen, welches den Tag vorher bei einem Zahnarzte war. Er fand sie bewusstlos, die Athmung ruhig, der Puls 100 in der Minute, keine Cyanose, die Pupillen etwas erweitert, auf Licht nicht reagirend, die Sensibilität überall erloschen. Nach 1½ Stunde gelang es, sie ins Bewusstsein zurück zu rufen. Ausser der Schwäche wurden keine Nachwirkungen beobachtet.

Mittenzweig[2]) theilt mit, dass in einem ganz kurzen Zeitraum in Berlin drei Vergiftungen mit Bromäthyl vorgekommen sind, von denen zwei letal endeten. In allen drei Fällen waren nicht etwa allzu grosse Dosen, in einem Falle ca. 20 g, verwendet worden. Die Narkose war nicht tief. Erst zu Hause fühlten sich die Patienten schwach und unwohl, so dass sie das Bett aufsuchen mussten. Das Bewusstsein war ungetrübt, die Athmung erschwert, Brechreiz vorhanden, Schmerz im rechten Hypochondrium. Später Schwindel, Mattigkeit, beschleunigtes Athmen, kleiner schneller Puls, schliesslich Bewusstlosigkeit, Röcheln und Tod durch Herzlähmung nach 30 Stunden. Mittenzweig[3]) stellte im Verein mit Stahn

1) Jendritza, Ein Fall von Bromäthylintoxication. Therapeut. Monatshefte. 1892. S. 152.

2) Mittenzweig, Ueber tödtliche Nachwirkung der Bromäthylnarkose. Zeitschr. f. Medicinalb. 1890. S. 40. Ref. in Virch. u. Hirsch. Jahresbericht 1890. I. S. 501.

3) Mittenzweig und P. Stahn, Experimenteller Beitrag zur Vergiftung mit Bromäthyl. Zeitschr. f. Medicinalb. 1890. S. 40. Ref. in Virch. u. Hirsch. Jahresbericht. 1890. I. S. 501.

Versuche an zwei Kaninchen an und kam zu folgenden Resultaten: die beiden Kaninchen wurden durch die Bromäthylnarkose krank und starben nach wiederholten Narkosen.

Die Untersuchungen von Dr. Hennicke[1]) und Prof. Dreser[2]) beweisen, dass auch das Bromäthyl den Tod nachträglich herbeizuführen im Stande ist. Dreser und Hennicke liessen weisse Ratten Bromäthyl 1/2 Stunde lang inhaliren. Die Thiere erholen sich nach 1/4 Stunde ganz gut, klettern und balanciren auf einer schmalen Leiste wie gesunde Ratten umher. Eine von ihnen wurde bereits Abends 10 h 20 m todt gefunden, am folgenden Tage war die zweite todt; die dritte war 23 Tage schwer krank, blieb aber doch am Leben.

Versuche mit Bromäthylen.

Rabuteau[3]) ist der Einzige, welcher mit Bromäthylen Versuche an Thieren angestellt hat. Er setzte unter eine Glocke, auf deren Boden Bromäthylen gegossen war, Frösche auf ein Metallgestell, so dass die Thiere mit der Flüssigkeit nicht in Berührung kamen. Anfangs bemerkte er eine heftige Erregung, vielleicht durch die reizende Wirkung der Bromäthylendämpfe erzeugt. Die Haut bedeckte sich mit Schaum. Nach 10 Minuten waren die Thiere narkotisirt. Die Respiration stand still, aber das Herz fuhr fort schwach zu schlagen, blieb aber nach einigen Minuten stehen. Einige der Frösche starben, die anderen blieben am Leben. Dann liess Rabuteau Meerschweinchen 15—30 Minuten lang Bromäthylendämpfe einathmen, bekam aber keine Narkose. Die Thiere, welche nicht mehr als 1/4 Stunde Bromäthylendämpfe eingeathmet hatten, blieben am Leben, dagegen gingen diejenigen, welche mehr als 1/2 Stunde den Dämpfen ausgesetzt waren, zu Grunde. Auch am Hunde konnte er keine Narkose erhalten, trotzdem das Thier 1/2 Stunde Bromäthylendämpfe eingeathmet hatte. Der Hund erholte sich, ging aber am folgenden Tage zu Grunde.

Meine Versuche mit Bromäthylen habe ich an Fröschen, weissen Mäusen, Kaninchen und Hunden angestellt. Die Frösche und Mäuse wurden unter eine Glocke gesetzt, deren Inhalt 3200 ccm betrug.

---

1) Hennicke, Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetica. Inaug.-Diss. (Bonn 1898). S. 40.

2) Dreser, Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Archiv f. experim. Path. und Pharmakolog. Bd. 36. S. 285. 1895.

3) Rabuteau, Recherches sur les effets du bromure d'éthylène. Compt. rend. de la société de Biologie. 1877. p. 404—407.

Die Glocke stand mit einem Gasometer in Verbindung, welcher 28 Liter Luft enthielt. Eine gewogene Menge des Bromäthylens wurde in der Glocke sowie im Gasometer verdunsten gelassen, so dass die Luft eine bekannte Menge Bromäthylendampf enthielt. Das Verdunsten dauerte längere Zeit, bis 12 Stunden. Dann wurden die Thiere unter die Glocke gesetzt. Bei den Versuchen an Hunden und Kaninchen wurde statt der Glocke ein luftdicht schliessender Glaskasten von 500 Liter Inhalt angewandt. Ich konnte mich überzeugen, dass die Vergiftungssymptome an höheren Thieren eine sehr grosse Aehnlichkeit mit denen haben, welche an Menschen beobachtet sind. Narkose habe ich nur an Fröschen hervorrufen können. Eine Nachwirkung stellte sich auch ein, aber nicht in allen Fällen, sondern nur wenn eine sehr tiefe Narkose vorausgegangen war. Dann erholten sich zwar die Thiere von der Narkose, am anderen Tage aber fand ich sie todt.

An weissen Mäusen, Kaninchen und Hunden gestaltete sich die Vergiftung in sehr ähnlicher Weise. An keiner dieser Thierarten konnte ich durch das Bromäthylen eine Narkose erzeugen, nachdem die Inhalation von 5 Minuten bis zu einer halben Stunde bei verschiedenem Gehalte der Luft an Bromäthylendämpfen gedauert hatte. Als Beispiele mögen folgende Versuche angeführt sein.

Versuche an weissen Mäusen:

1. Versuch.

Menge des Bromäthylens 1 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 30 Min.

Keine Nachwirkungen.

2. Versuch.

Menge des Bromäthylens 1 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 1 Stunde.

Tod nach 5 Stunden.

3. Versuch.

Menge des Bromäthylens 3 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 15 Min.

Tod am anderen Tag.

4. Versuch.

Menge des Bromäthylens 5 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 30 Min.

Tod am Abend.

5. Versuch.

Menge des Bromäthylens 5 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 1 Stunde.

Nach einer Stunde Tod.

6. Versuch. Hund.

Menge des Bromäthylens 5 g in 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 45 Min.

Tod am anderen Tag.

7. u. 8. Versuch. Hunde.

Dauer des Versuchs 40 Min.

Tod in einem Falle am anderen Tag, in dem anderen während der Nacht.

9. Versuch. Hund.

Menge des Bromäthylens 5 g auf 100 Liter Luft. Dauer des Versuchs 30 Min.

Tod am anderen Tag.

10. Versuch.

Menge des Bromäthylens ist dieselbe. Dauer des Versuchs 15 Min. Auch am anderen Tag Tod.

Das Bild der Vergiftung ist sehr dem ähnlich, wie es an Menschen beschrieben ist.

Beispiel:

11. Versuch. Am Hunde.

Menge des Bromäthylens 10 g auf 100 Liter Luft.

10 h 40 m. Anfang des Versuchs. Der Hund schliesst die Augen.

11 h 20 m. keine Narkose. Erbrechen.

11 h 30 m. Erbrechen wiederholt sich.

11 h 40 m. Der Hund wird in die frische Luft gelassen. Das Erbrechen wiederholt sich.

3 h 30 m. Der Hund liegt auf der Seite und macht einen kranken Eindruck. Die Corneae sind trüb geworden.

7 h 30 m. Das Thier liegt in Extremis, vorübergehend treten ein Stadium der Erregung und Krämpfe ein. Während der Nacht starb das Thier.

12. Versuch.

Der Hund wurde 40 Minuten den Bromäthyldämpfen (5 g auf 100 Liter Luft) im Glaskasten ausgesetzt. Nach dem Versuche keine Vergiftungserscheinungen: die Corneae sind nicht trübe, das Thier läuft, ist munter und zuthunlich. Am Abend desselben Tages war sein Benehmen unverändert, doch wollte er schon nicht mehr fressen. Am nächsten Morgen wurde er todt gefunden.

Der Käfig zeigte Spuren wiederholten Erbrechens schleimiger Massen.

Die Wirkung des Bromäthylens auf die Respiration habe ich in der Weise festzustellen gesucht, dass ich Kaninchen Bromäthylendämpfe durch eine Trachealcanüle einathmen und die Curve durch einen Marey'schen Tambour aufzeichnen liess. Es trat eine starke Steigernng der Athemfrequenz ein. Beim Beginn der Bromäthylen-

inhalation wurden die Athembewegungen flacher, und ihre Frequenz stieg auf 84 in der Minute; nach einer viertel Stunde war sie 106, nach einer Stunde 135 in der Minute.

Was den Blutdruck nach Bromäthyleninhalation betrifft, so findet ein continuirliches Sinken desselben statt. In einem Versuche am Kaninchen z. B. sank der Blutdruck während der Inhalation des Bromäthylens innerhalb einer Stunde und 40 Minuten von 100 mm Hg auf 26 mm Hg. Es ist ganz besonders bemerkenswerth, dass der Blutdruck so stark sinkt, während eine Narkose nicht zu Stande kommt. Es handelt sich dabei um eine Wirkung des Bromäthylens auf das Herz.

Die Section der durch Bromäthylenvergiftung zu Grunde gegangenen Thiere zeigte: Reizung der Luftwege, Hyperämie und zuweilen Hepatisation der Lungen, Hyperämie der Leber. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen fanden sich die Alveolen theilweise mit rothen Blutkörperchen gefüllt. Stellenweise ist das Bronchialepithel desquamirt; in der Umgebung der Bronchien hier und da eine mittelstarke Leukocyteninfiltration. Bemerkenswerth ist die Wirkung des Bromäthylens auf die Cornea. Sie bestand in einer starken Trübung der letzteren, welche aber nicht während der Inhalation der Bromäthylendämpfe, sondern etwa 3—5 Stunden später sich entwickelte. Die anderen durchsichtigen Medien der Augen blieben unverändert.

Der nachträglich eintretende Tod nach der Inhalation des Bromäthylens ist nach den vorstehend mitgetheilten Resultaten auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Dass die beschriebenen Veränderungen in der Lunge dabei eine grosse Rolle spielen, erscheint unzweifelhaft. Das Eigenthümliche der Bromäthylenwirkung besteht nicht darin, dass es überhaupt solche locale Wirkungen in der Lunge hervorbringt, sondern darin, dass diese Veränderungen, zu denen auch die Trübung der Cornea gehört, sich erst nachträglich entwickeln. Es handelt sich dabei um eine specifische Wirkung des Bromäthylens.

Um festzustellen, wie weit auch eine Herzlähmung an dem Tode betheiligt ist, habe ich an einem mit Bromäthylen vergifteten Hunde, welcher die Vergiftung längere Zeit überlebte, einige Stunden vor dem Tode den Blutdruck gemessen, und fand ihn stark herabgesetzt, doch nicht in dem Maasse, dass davon allein der Tod abgeleitet werden konnte.

Es lag noch die Möglichkeit vor, dass das Bromäthylen nach seiner Resorption lange im Blut verweilt und in Folge der Abspaltung von Bromwasserstoff eine Säuerung des Blutes herbeiführt.

Allein die Reaction des letzteren war in allen Fällen ausgesprochen alkalisch, so dass eine Säuerung höheren Grades ausgeschlossen blieb.

Nach der Bromäthylnarkose habe ich an Fröschen gar keine Nachwirkungen beobachtet. Versuche an weissen Mäusen gaben folgende Resultate. Bei Mengen von 1—2 g auf 100 Liter Luft und 15 Min. bis 1 Stunde dauernder Inhalation — keine Nachwirkungen; ebenso nach der Menge von 3 g auf 100 Liter Luft, wenn die Dauer der Inhalation nicht $^1/_2$ Stunde überstieg. Bei derselben Menge in 100 Liter Luft, aber 1 Stunde dauernder Inhalation trat der Tod während der Nacht ein. Bei 6 g der Substanz auf 100 Liter Luft und 1 Stunde dauernder Einathmung erfolgte der Tod nach 4 Stunden. In vielen Fällen aber konnte ich keine Nachwirkungen beobachten, so z. B. bei einer Menge von 9 g Bromäthyls auf 100 Liter Luft und einer Dauer der Inhalation von 30 Minuten, sowie bei 15 g und 10 Minuten Dauer. Im letzteren Falle tritt der Tod aber nach 18 Minuten langer Dauer ein. Ich habe weiter 3 Versuche mit verschieden langer Dauer der Bromäthylinhalation an Kaninchen und einen Versuch am Hunde angestellt, aber ohne irgend welche Nachwirkungen.

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Tokio.

Weitere Forschungen über die chemische Natur des Tetanustoxins.

Von

Dr. H. Hayashi,

Assistentprofessor des Institutes.

Meine früheren Untersuchungen über die chemische Natur des Tetanustoxins, die ich mit einer kurzen Uebersicht der Litteratur in den Mittheilungen aus der medicinischen Facultät der kaiserlich-japanischen Universität zu Tokio, Bd. IV Nr. VII, veröffentlicht habe, sind zusammengefasst wie folgt:

1) Basisches Zinkcarbonat, namentlich in statu nascendi, verbindet sich mit Albumosen und bildet eine Doppelverbindung, die ich Zinkcarbonoalbumosat nannte.

2) Der giftige Niederschlag, der nach Brieger und Boer[1]) durch Zusatz von Zinkchloridlösung zu der Tetanusbouilloncultur erhalten wird, verhält sich chemisch ganz gleich der Zinkalbumosendoppelverbindung.

3) Der Zinkgiftniederschlag, gewonnen von der carbonatarmen Cultur, enthält wahrscheinlich keine ungiftige Albumose, da das gebildete basische Zinkcarbonat nicht hinreichend ist, die totale Giftmenge zu fällen und die Zinktetanusgiftdoppelverbindung sich eher als die der ungiftigen Albumosen bildet.

4) Das von der Doppelverbindung befreite Gift ist, chemisch untersucht, auch Albumose.

5) So liegt es sehr nahe, anzunehmen, dass das Tetanusgift zur Eiweiss- und zwar Albumosengruppe gehört.

In der vorliegenden Abhandlung will ich nun die weiteren Forschungen mittheilen, die ich angestellt habe, um die chemische Natur des Tetanusgiftes genauer zu bestimmen.

1) Ueber Antitoxine u. Toxine, Zeitschrift f. Hygiene 1896. Bd. XXI. S. 259.

I. Ueber das Tetanusgift, isolirt nach der Brieger-Boer'schen Methode.

Brieger und Boer[1]) schlugen das Tetanusgift zuerst durch Ammoniumsulfatsättigung von der Tetanuscultur nieder und dialysirten den Niederschlag. Das salzfreie resp. salzarme Giftdialysat wurde dann mit der gleichen bis doppelten Menge 0.5proc. Sublimatlösung versetzt. Der so entstandene, die totale Toxicität enthaltende Bodensatz wurde in einer genügenden Menge 3proc. Ammoniumbicarbonatlösung gelöst; die Lösung sättigte man erst mit neutralem Ammoniumphosphat, dann mit Ammoniumsulfat. Das gefällte Gift wurde wieder durch Dialyse von Salzen frei gemacht.

Nach der Angabe der Autoren zeige das so isolirte amorphe Gift keine Eiweissreaction, und wenn eine Spur von Pepton noch übrig ist, so könne man durch Wiederholung der Procedur sie vom Toxin entfernen.

Zunächst habe ich filtrirte Tetanuscultur nach der Vorschrift behandelt und kann bestätigen, dass der Sublimatniederschlag die totale Giftmenge enthält, aber ich bin niemals im Stande gewesen. das Gift frei von Biuretreaction zu erhalten, obwohl die Reinigungsprocedur wiederholt wurde.

Da Ammoniumsulfat mit dem Gifte eine bedeutende Menge der ungiftigen Albumosen der Culturflüssigkeit fällt, so habe ich die Brieger-Boer'sche Methode wie folgt modificirt.

Die filtrirten Tetanusculturen, gezüchtet in der carbonatreichen Bouillon, werden mit einer halben bis doppelten Menge der einprocentigen Zinkchloridlösung versetzt, der entstandene Niederschlag enthält die totale Giftmenge mit einer geringen Beimengung von ungiftigen Albumosen[2]).

Nach gründlichem Waschen wird die Doppelverbindung in Wasser suspendirt und allmählich mit Ammoniumsulfat bis zur Sättigung versetzt. Die Doppelverbindung wird durch Ammoniumsulfat zerlegt, und das so freigemachte Gift ausgesalzen. Die ganze Giftmenge findet sich im Niederschlag. Aus der so gefällten Masse wird das Salz grösstentheils durch langdauerndes Dialysiren entfernt; dem Dialysat setzt man die gleiche Menge von 0.5proc. Sublimatlösung zu, die ganze Giftmenge setzt sich dann als Bodensatz ab

1) Ueber die Toxine der Diphtherie u. des Tetanus. Deutsche med. Wochenschrift. 1896. Nr. 49.

2) Hayashi, Ueber die chemische Natur des Tetanustoxins. Mittheilungen aus der medic. Facult. d. kais.-jap. Univers. zu Tokio. Bd. IV Nr. VII.

und wird nach mehrstündigem Stehenlassen abfiltrirt. Das Filtrat zeigt keine Spur von Giftwirkung mehr, obwohl eine geringe Quantität der Albumosen darin vorhanden ist. Der Sublimatniederschlag wird nach tüchtigem Waschen mit destillirtem Wasser in einer genügenden Menge 3proc. Ammoniumbicarbonatlösung gelöst und dann mit schwefelsaurem Ammon zerlegt. Das so freigemachte Gift zeigt immer deutliche Biuret- und Millon's-Reaction. Die Operation wird wiederholt; das Filtrat, befreit von Sublimatniederschlag, enthält keine Spur von Albumosen mehr. Das von Sublimat befreite Gift zeigt immer noch deutliche Biuret- und Millon's Reaction und ist fällbar durch Ferrocyankalium, Gerbsäure mit Essigsäure, Quecksilberchlorid und durch Zusatz von Ammoniumsulfat bis zur Sättigung. Die Toxicität wird jedes Mal verringert, so oft man die Operation wiederholt.

Die mit Magnesia alba neutralisirte Bouillon ist carbonatarm; darin wächst der Tetanusbacillus sehr üppig, und dementsprechend ist die Giftproduction reichlich; Gypszusatz zu der Bouillon scheint keinen begünstigenden Einfluss auf das Bacillenwachsthum und die Giftproduction zu haben[1]).

Die keimfrei gemachte Cultur wird mit der $^2/_5$—2fachen Menge einprocentiger Zinkchloridlösung versetzt. Das entstandene Sediment reisst immer nur einen Theil des Giftes nieder, weil das Substrat zu wenig gelöstes Carbonat enthält, um eine genügende Menge von basischem Zinkcarbonat durch Zinkchloridzusatz zu bilden und die totale Giftmenge zu fällen.

Die so gebildete Zinkverbindung hat wahrscheinlich keine resp. nur eine geringe Beimengung von ungiftigen Albumosen, da das basische Zinkcarbonat mit dem Tetanusgift sich eher verbindet, als mit Albumosen. Diese Verbindung zerlegt man mit Ammoniumsulfat und behandelt das freigemachte Gift nach der oben beschriebenen Brieger-Boer'schen Methode. Im Sublimatniederschlag findet sich die ganze Giftmenge, und das vom Niederschlag befreite Filtrat enthält keine Spur von Albumosen im Gegensatz zu obigen Fällen, in denen carbonatreiche Sodabouilloncultur angewandt wurde. Das Gift, gereinigt durch zweimalige Wiederholung der Procedur, dient zur Anstellung der Eiweissreactionen. Es zeigt die charakteristische Biuret- und Millon's Reaction; Ferrocyankalium und Gerbsäure mit Essigsäure, Ammoniumsulfatsättigung und Sublimat

1) Brieger, Weitere Erfahrungen über Bacteriengifte. Zeitschr. f. Hygiene. 1895. Bd. XIX.

rufen Fällung hervor; also die charakteristischen Färbungs- und Fällungsreactionen der Proteinstoffe sind alle vorhanden.

Da das Gift, isolirt nach den oben angegebenen Methoden, die Eiweissreactionen zeigt, so darf man nicht als bewiesen ansehen, dass das Tetanusgift den Eiweissstoffen nicht angehört, wie Brieger und Boer behaupten.

II. Fällungen mit absolutem Alkohol.

Nach Brieger und C. Fränkel[1]) lässt sich die ganze Giftmenge der Tetanuscultur durch Zusatz von absolutem Alkohol fällen. Aber Tizzoni und Catanni[2]) geben an, dass die Giftigkeit durch Fällen mit Alkohol zerstört wurde.

Ich habe Tetanusculturfiltrat mit der zehnfachen Menge absoluten Alkohols (99·8 Proc.) gemischt. Der nach zwölfstündigem Stehenlassen abfiltrirte Niederschlag ist in Wasser leicht löslich und enthält die ganze Giftmenge; das Filtrat dagegen hat keine Spur von Giftwirkung.

Daraus kann man schliessen, dass Alkohol das Tetanusgift nicht löst, seine Wasserlöslichkeit nicht verändert und endlich seine Giftigkeit nicht zerstört.

III. Fällung mit Magnesiumsulfat.

Wenn man dem sterilen Bouillonculturfiltrat Magnesiumsulfat bis zur Sättigung hinzufügt, so entsteht ein weisser Niederschlag; dieser wird nach einer Nacht abfiltrirt, mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung gewaschen und in Wasser gelöst und die Lösung auf ihre Giftigkeit geprüft. Es ergiebt sich, dass der Niederschlag nur einen Theil des Giftes enthält. Demnach bleibt der andere Theil in dem von Niederschlag befreiten Filtrat. Somit hat das Magnesiumsulfat nicht die Fähigkeit, die totale Giftmenge auszufällen. Daher kann man die Globulinnatur des Giftes ausschliessen.

Um zu erfahren, welche Art von Eiweissstoff durch Magnesiumsulfat aus Albumosenpeptonlösung gefällt wird, habe ich eine fünfprocentige Peptonlösung mit Magnesiumsulfat ausgesalzen und den Bodensatz, nach tüchtigem Waschen mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung, in Wasser gelöst und dialysirt. Das Filtrat ist auch gleich-

1) Untersuchungen über Bacteriengifte. Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 11 u. 12.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXVII. 1890.

zeitig dialysirt worden. Durch fractionirte Fällung mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung habe ich festgestellt, dass der Niederschlag aus primären und secundären Albumosen mit geringer Beimengung von Pepton besteht und dass das Filtrat auch beide Arten von Albumosen mit grösseren Mengen von Pepton enthält.

IV. Fractionirte Fällung mit Ammoniumsulfat.

Wenn man die bisher erhaltenen Resultate übersieht, so findet man, dass die giftige Substanz immer die Eiweissreactionen zeigt und zwar den Albumosen nahe steht. Ob das Gift durch fractionelle Fällung mit Ammoniumsulfat von ungiftigen Albumosen trennbar ist oder welche Art von Albumosen der hauptsächlichste Virulenzträger ist, soll zunächst entschieden werden.

Die von carbonatarmem Substrat gewonnene Zinkcarbonatgiftdoppelverbindung wird in Wasser suspendirt, und in die Flüssigkeit die gleiche Menge von gesättigter Ammoniumsulfatlösung allmählich eingetragen. Die Doppelverbindung wird Anfangs aufgelöst, dann tritt Trübung ein in dem Maasse, als die Ammoniumsulfatmenge sich vermehrt. Der Niederschlag ist also primäre Albumose. Er wird nach zwölfstündigem Stehenlassen auf dem gehärteten Filter gesammelt; das einmalige Filtriren genügt meistens nicht, die totale Giftmenge zu trennen; durch wiederholtes Filtriren aber kann man das Filtrat giftfrei machen. Secundäre Albumosen A und B sind spurweise im Filtrat vorhanden. Die primäre Albumose enthält die volle Giftmenge; man ist nicht mehr im Stande, sie in giftige und ungiftige Antheile zu trennen. Also durch Ammoniumsulfatfällung ist es mir nicht gelungen, das Tetanusgift von primärer Albumose zu trennen.

Die carbonatreiche Cultur wird mit Zinkchloridlösung versetzt; das vom Giftniederschlag befreite Filtrat ist giftfrei, doch enthält es noch eine nicht unbedeutende Menge primärer Albumose. Also kann man sagen, dass das Tetanusgift als Zinkcarbonatdoppelverbindung eher als die ungiftige primäre Albumose gefällt wird und die giftige primäre Albumose von der carbonatarmen Cultur nicht mit der ungiftigen vermischt wird, weil von der carbonatarmen Cultur das Tetanusgift nur theilweise als Zinkverbindung fällt, wegen der ungenügenden Menge des gebildeten Zinkcarbonats.

So scheint das Tetanusgift eine Art von primärer Albumose zu sein.

V. Cultivirung des Tetanusbacillus auf eiweissfreiem resp. albumosenfreiem Substrate.

Um die chemische Natur des Tetanustoxins noch genauer zu erkennen, ist es erforderlich, Tetanusbacillen auf einer eiweissfreien Nährlösung zu züchten. Schon die früheren Autoren haben das angestrebt.

Uschinsky[1]) gelang es, den Tetanusbacillus auf einem eiweissfreien Substrate zu züchten, und er hat die genaue Vorschrift für die Nährbodenmischung angegeben. Nach Buchner[2]) wuchs der Tetanusbacillus auf einer eiweissfreien Nährlösung, die leider nicht genauer, sondern nur als Asparasin und Mineralsalze enthaltend beschrieben ist. Beide Autoren erhielten mit dem gebildeten Gift Eiweissreaction und hielten dessen Natur für eiweissartig. Nach Brieger (l. c.) bildet die Uschinsky'sche Nährmixtur keinen Nährboden für den Tetanusbacillus, was im Widerspruch mit den Beobachtungen von Uschinsky und Buchner steht.

Ich habe zunächst eine Nährlösung nach Uschinsky'scher Vorschrift hergestellt und mit ihr wiederholt die Cultivirung des Tetanusbacillus probirt; leider sind die Resultate immer negativ ausgefallen.

Da Pepton sich nicht mit basischem Zinkcarbonat verbindet und in Folge dessen leicht vom Tetanusgift getrennt werden kann, so habe ich echtes Pepton aus officinellem Peptonum siccum bereitet[3]), in der Menge von ein halb bis ein Procent der Uschinsky'schen Mixtur zugesetzt und die Züchtung des Tetanusbacillus versucht. Der Versuch ist misslungen.

Die Cultivirung auf neutralisirtem sterilisirten Harn mit Traubenzucker allein oder mit Traubenzucker und echtem Pepton wurde ebenso vergeblich versucht.

Das Albumosenpeptongemisch, welches frei von primärer Albumose ist, wurde nach der analogen Methode wie das Pepton dargestellt und der Uschinsky'schen Nährflüssigkeit zugesetzt, doch ist es mir nicht geglückt, damit ein positives Resultat zu erhalten.

Da Rindfleischbouillon recht eiweissarm ist, so habe ich eine Reihe von Cultivirungsversuchen mit ihr angestellt. Man neu-

1) Centralbl. f. Bact. u. Parasit.-Kunde. 1893. Bd. XIX.

2) Münch. med. Wochenschr. 1893. Bd. XXIV.

3) Piek, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXIV. Heft III; Kühne u. Chittenden, Zeitschr. f. Biologie. Bd. XX.

tralisirt die Bouillon mit Magnesia alba und filtrirt vom Unlöslichen ab, nachdem man die Bouillon bei neutraler resp. amphoterer Reaction eine Zeit lang gekocht hat. Darnach macht man die Bouillon etwas alkalisch mit Magnesia alba. Die so bereitete Bouillon, gemischt mit der gleichen Menge von gesättigter Ammoniumsulfatlösung, zeigt leichte doch deutliche Trübung, und nach mehrstündigem Stehenlassen bemerkt man einen geringen flockigen Niederschlag. Den Niederschlag sammelt man auf dem Filter, wäscht mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung tüchtig aus und löst ihn in möglichst kleiner Menge ($^1/_{10}$ bis $^1/_{15}$ der ursprünglichen Quantität) Wassers. Die Lösung chemisch untersucht zeigt nachweisbare Färbungs- und Fällungsreactionen der Eiweissstoffe.

Nach Zusatz von $^1/_2$ Proc. Traubenzucker und Kochsalz wird die Bouillon als Tetanusnährboden angewandt, aber der Bacillus gedeiht darin sehr kümmerlich und dementsprechend ist die Giftbildung äusserst gering, so dass Mäuse von 10—13 g Körpergewicht erst nach subcutaner Injection von 0·0001—0·0003 ccm des Culturfiltrates starben. Aus solchem Culturfiltrat kann die totale Giftmenge als Zinkdoppelverbindung gefällt werden; die gut ausgewaschene Zinkverbindung wird durch Zusatz von Ammoniumsulfat zerlegt und das freigemachte Gift gefällt, indem die Lösung mit dem Salze halb gesättigt wird.

Das Culturfiltrat, mit einer gleichen Menge von gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt, trübt sich ganz wenig. Bemerkenswerth ist es, dass durch wiederholtes Filtriren die totale Giftmenge auf dem Filter zurückgehalten wird und dass man das Filtrat giftfrei erhält. Der minimale Niederschlag auf dem Filter wird mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und dann in Wasser gelöst. Die Lösung besitzt die ganze Giftigkeit. Sie wird mit Ammoniumsulfat gesättigt und dann mit der gleichen Menge Wassers verdünnt; den entstandenen Bodensatz sammelt man auf dem Filter und wäscht ihn wieder mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung; nach der möglichst sorgfältigen Absaugung der Ammoniumsulfatlösung zwischen Filtrirpapier löst man den Niederschlag in einer $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ der des ursprünglichen Filtrates entsprechenden Menge Wasser. Die Lösung untersucht man chemisch: Biuretreaction nach Posner'scher Methode ist deutlich, ebenso die Millon'sche Reaction, auch die Fällungsreactionen mit Quecksilberjodidjodkalium, Pikrinsäure und Gerbsäure mit Essigsäure stellen sich sichtbar ein; kurz, damit sind die wichtigen Eiweissreactionen festgestellt.

Zur Controlle wurde die sterile Bouillon im Brütofen ebenso

lange wie die Tetanuscultur digerirt und darnach auf ihren Eiweissgehalt untersucht, aber es wurde keine Verminderung gefunden.

Der Zusatz von echtem Pepton zur Bouillon, welche wie oben angegeben bereitet war, hat keinen Einfluss auf die Bacillenentwickelung.

Ich habe zunächst käufliches Pepton von primärer Albumose befreit. Die eiweissarme Bouillon, welche für den Tetanusbacillus ein schlechter Nährboden ist, bildet ein gutes Substrat, wenn man so bereitetes Albumosenpeptongemisch zur Bouillon im Verhältniss von ein halb bis ein Procent zusetzt. Tetanusbacillen gedeihen darin üppig und in Folge dessen ist die Giftproduction auch reichlich. Vom Culturfiltrate tödteten 0·00003 ccm 10—16 g schwere Mäuse in 3—4 Tagen und 0·0001 ccm innerhalb 1—1½ Tagen. Die totale Giftmenge des Culturfiltrates kann als Zinkdoppelverbindung niedergeschlagen und durch Hinzufügen von Ammoniumsulfat bis zu halber Sättigung von Zinkcarbonat befreit und vollständig gefällt werden. Das von der Zinkverbindung befreite Filtrat trübt sich nicht mehr auf Zusatz der gleichen Menge der gesättigten Ammoniumsulfatlösung, ist also frei von primärer Albumose.

Mit einer gleichen Menge gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt, trübt sich das Culturfiltrat ganz wenig; nach mehrstündigem Stehenlassen filtrirt man es mehrmals, bis das Filtrat ganz giftfrei wird; die ganze Giftmenge bleibt dann auf dem Filter. Den Niederschlag wäscht man mit einer grossen Quantität halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung und löst ihn in einer geringen Menge Wasser; die Lösung wird mit Ammoniumsulfat gesättigt und dann mit einer gleichen Menge Wasser verdünnt. Die leichte Trübung wird auf dem Filter gesammelt und gut mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen. Nach dem Absaugen der Ammoniumsulfatlösung löst man den Niederschlag in einer geringen Menge Wasser, etwa $^1/_{40}$—$^1/_{80}$ der ursprünglichen Cultur entsprechend. Die Lösung giebt Eiweissreactionen, d. h. Biuretreaction nach der Posner'scher Methode und die Millon'sche Reaction, Fällungen mit Pikrinsäure, mit Gerbsäure und Essigsäure und mit Quecksilberjodidjodkalium.

Kurz gefasst sind die Resultate folgende: Eiweissfreies Substrat für den Tetanusbacillus liess sich nicht finden. Rindfleischbouillon ist ziemlich eiweissarm und enthält nur geringe Menge von Proteinstoff, der durch halbe Sättigung des Ammoniumsulfates fällbar ist.

In solcher Bouillon (mit Traubenzuckerzusatz) wächst der Tetanusbacillus, obwohl sehr schlecht, dabei wird die durch halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung fällbare Substanz auf das Minimum vermindert, jedoch enthält sie die totale Giftmenge. Von einer grossen Menge der Cultur gesammelt und concentrirt, giebt der Niederschlag Färbungs- und Fällungsreactionen der Eiweissstoffe. Also das in Bouillon enthaltene Eiweiss, welches durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfates fällbar ist, wird durch Bacterienentwickelung zersetzt und es bildet sich das giftige Product, welches ebenfalls durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat fällbar ist und Eiweissreactionen zeigt. Den Einwand aber, dass das unzersetzt gebliebene Eiweiss mit dem Gifte gemischt sei, kann ich nicht widerlegen. Zusatz von echtem Pepton zur Bouillon hat keinen Einfluss auf die Bacterienentwickelung.

Die Bouillon mit Zusatz von secundären Albumosen und Pepton ist für den Tetanusbacillus ein guter Nährboden. Die Giftigkeit des Culturfiltrates ist stärker als in den Fällen ohne Zusatz und auch der durch halbe Sättigung Ammoniumsulfates fällbare Niederschlag ist reichlicher, welcher auch Eiweissreactionen giebt. Es ist also wahrscheinlich, dass das Tetanusgift ein Eiweissstoff ist. Der Einwand aber, dass der Bacillus hier auf Kosten der secundären Albumosen sich entwickelt und dass das in der Bouillon von vornherein enthaltene Eiweiss theilweise unzersetzt bleibt, ist zulässig.

So weit aber ist es sicher, dass das Tetanusgift 1. durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat gefällt wird, 2. mit basischem Zinkcarbonat sich verbindet und 3. äusserst giftig ist trotz der so geringen Menge des Niederschlages.

VI. Schlussfolgerungen.

Das Gift, isolirt nach der Brieger-Boer'schen Methode, sowie nach der von mir modificirten Methode, zeigt deutliche Eiweissreactionen, daher fehlt der Beweis, dass das Gift nicht zu den Proteïnstoffen gehört.

Magnesiumsulfatsättigung fällt das Gift nur theilweise.

Fällung mit absolutem Alkohol ruft keine Veränderung der physikalischen und toxikologischen Eigenschaften des Toxins hervor.

Halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat schlägt das Gift nieder.

Das Tetanusculturfiltrat, das durch Zinkchloridzusatz vom Tetanusgift befreit ist, enthält noch primäre Albumose, folglich kann

man schliessen, dass die Zinkdoppelverbindung des Tetanusgiftes eher als die der ungiftigen primären Albumose gefällt wird.

Auf eiweissfreiem Substrat wächst der Tetanusbacillus nicht.

Eiweissarme sowie an primärer Albumose arme Bouillon bildet einen ziemlich guten Nährboden für den Tetanusbacillus und das gebildete Gift ist hier auch fällbar durch basisches Zinkcarbonat oder Ammoniumsulfat in halber Sättigung.

Nach den erhaltenen Resultaten, ist das Tetanusgift höchstwahrscheinlich ein Proteïnstoff, und zwar gehört es nicht der Globulin- oder Albumingruppe an, sondern ist eine primäre Albumose.

III.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Marburg.

Versuche über künstliche Einschränkung des Eiweissumsatzes bei einem fiebernden Hammel.

Von

Dr. S. Weber,

früherem Assistenten der Poliklinik,

z. Z. Assistenten am pharmakolog. Institut zu Strassburg i. E.

(Mit 3 Curven.)

Der gesteigerte Eiweisszerfall fiebernder Organismen lässt sich, wie sicher erwiesen ist, durch reichliche Zufuhr von Nahrung wesentlich einschränken. Ihn ganz aufzuheben, gelang bisher nur in seltenen Fällen.

Man nimmt an, dass die mit dem Fieber einhergehende Inanition es sei, welche den ausgleichbaren Theil des Eiweissverlustes ausmache, während der andere Theil durch die fiebererzeugende Schädlichkeit als solche bedingt sei. Letzteren Antheil des Eiweissverlustes versuchte man in neuerer Zeit dadurch zu vermindern oder aufzuheben, dass man grosse Mengen von Kohlenhydraten zuführte. Ist das in gleicher Weise und in gleichem Maasse möglich, wie beim hungernden Gesunden[1]), so gewinnt man hieraus bestimmte Vorstellungen über die Ursachen auch dieses Theils der abnormen Stickstoffausscheidung, eben weil er gleich wie ein Theil des im Hunger zerfallenden Eiweisses ersetzlich ist. Doch muss betont werden, dass dann im Fieber die gleichen Mengen Kohlenhydrate den Eiweissumsatz ebenso tief herabsetzen müssen wie beim Gesunden[2]). Diese von Fr. Müller klar präcisirte Forderung ist noch nicht erfüllt, denn die von Hirschfeld[3]) ange-

1) Vergl. E. Voit, Ztschr. f. Biol. N. F. 14. p. 103 u. 15, 334. 1896.

2) F. Müller, Allg. Pathol. d. Ernährung in v. Leydens Handbuch I. p. 179.

3) Hirschfeld, Berl. klin. Wchschr. 1890. Nr. 2.

deuteten Resultate von Versuchen, bei denen er fiebernde Phthisiker ins Stickstoffgleichgewicht gesetzt, oder sogar zum Eiweissansatz gebracht habe, sind so wenig eingehend mitgetheilt, dass man sie unseres Erachtens nicht verwerthen kann.

May[1]) gelang es an Kaninchen im Schweinerothlauffieber durch Einverleiben von Traubenzucker in den Magen den Eiweissumsatz bei Hunger um 15 bezw. 47 Proc. zu verringern. Allerdings wurden ausserordentlich grosse Zuckermengen gereicht. Kaninchen D erhielt 97 Proc., Kaninchen C 69 Proc. des gesammten Kraftwechsels in Form von Zucker zugeführt. In beiden Fällen war der Tag der Zuckerfütterung der letzte Versuchstag, bei Thier D war an diesem Tage die Temperatur nur noch ganz wenig erhöht, bei C betrug die Wärmebildung nur noch 74 Proc. der am Tage zuvor beobachteten. Die Verhältnisse liegen also bei diesen Versuchen mindestens sehr complicirt. Es war dringend wünschenswerth, die Beobachtung über mehrere Tage fortzusetzen, um so mehr, als ja von Noorden bereits gezeigt hat, dass ein Eiweisszerfall bei kurzdauernden Versuchen sich verbergen kann.

Da nun die Frage nach den Ursachen des erhöhten Eiweisszerfalles im Fieber ein erhebliches theoretisches Interesse hat, so benutzten wir die Gelegenheit zu einer erneuten Untersuchung, als wir durch Herrn Geh.-Rath v. Behring erfuhren, dass er mit einem in seinem Besitze befindlichen Rotzgifte bei Rindern hohes Fieber erzeugen könne, ohne dass hierdurch die Fresslust der Thiere wesentlich beeinträchtigt werde.

Darin liegt ja die Schwierigkeit aller Versuche der oben erörterten Art, dass fiebernde Thiere und Menschen fast immer den Appetit verlieren. Kann man diese Complication ausschliessen, so lassen sich längere Versuche mit reichlicher Ernährung durchführen. Herr Geh.-Rath v. Behring hatte die grosse Liebenswürdigkeit, uns grössere Mengen des Giftes zur Verfügung zu stellen; wir sind ihm dafür zu lebhaftem Danke verpflichtet.

Ueber die Beschaffenheit des Giftes erhielten wir folgende Angaben: Getrocknete Reinculturen von Rotzbacillen wurden fein pulverisirt bis zur Zerstörung der Bacterienleiber, sodann mit Wasser extrahirt, so dass die zur Injection verwendete Lösung etwa 50 Proc. der Trockensubstanz der Bacterien enthält. Die Flüssigkeit wird unter Toluol aufbewahrt. Leider konnten wir aus äusseren

1) Ztschr. f. Biol. Bd. 30. 1893.

Gründen nicht an Rindern experimentiren. Bei Hund und Hammel erzeugte das Rotzgift ebenfalls hohes Fieber. Ersterer verlor vollständig den Appetit, während die Verhältnisse am Hammel sich günstiger zu gestalten schienen.

Ferner erwies sich der Hammel als vorzüglich geeignet zu Stoffwechselversuchen nach den Methoden, wie sie in hundertfachen Erfahrungen auf den landwirthschaftlichen Versuchsstationen ausgebildet sind. Herr Geheimrath Kellner-Möckern und Herr Professor Dietrich-Marburg stellten uns ihre reichen Erfahrungen auf den Gebieten der Stoffwechsel- und Fütterungsversuche, sowie in der Verarbeitung der Futterstoffe in ausserordentlich dankenswerther Weise zur Verfügung. Ihnen gebührt unser aufrichtigster Dank für ihre stets hilfreiche Unterstützung.

Bezüglich der Details der Fütterung u. s. w. sei auf das Kapitel Methodik verwiesen.

Die Untersuchung der Stoffwechselvorgänge nach den Injectionen wurde nach dem Plane vorgenommen, dass zunächst die Wirkung des Fiebers auf den Stickstoffhaushalt eines im Erhaltungsfutter befindlichen, annähernd Stickstoffgleichgewicht bietenden Hammels untersucht wurde. Dann unternahmen wir einen analogen Versuch am Hammel im Zustande beträchtlichen Stickstoffansatzes und endlich wurde in Anlehnungan May's Versuchsanordnung das Thier nach 10tägiger Hungerzeit zum Fiebern gebracht und gleichzeitig möglichst reichlich mit stickstoffhaltiger Nahrung und Kohlenhydraten gefüttert.

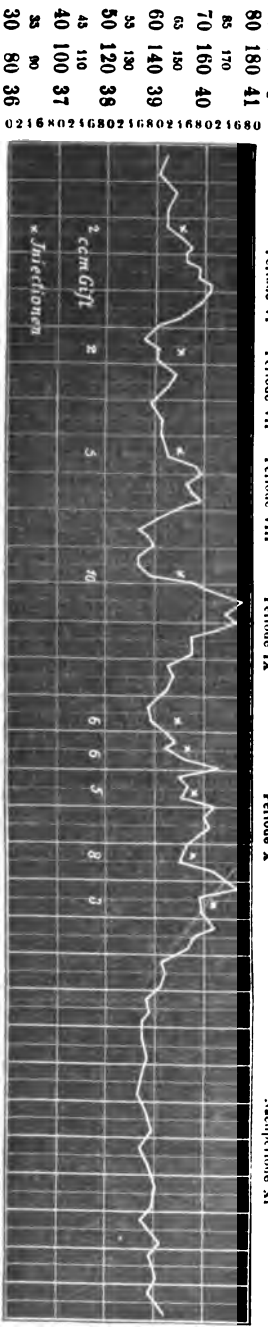
Versuch 1.

Das Thier erhielt in der Vorperiode täglich 1500 ccm Wasser, 400 g Heu mittlerer Qualität und 400 g Roggenkleie, entsprechend 16,36 g N. Davon wurden resorbirt (abzüglich der Rückstände) täglich 9,7 g N (= 64 Proc. N der Nahrung) und unter Berechnung des calorischen Werthes der resorbirten Nährstoffe[1]) 1758 Calorien. Das macht pro Kilo Lebendgewicht 49 Calorien. Gewicht und Stickstoffbilanz ergeben, dass sich das Thier in der Zeit vom 27. I—13. II im im Stickstoff- und Kraftwechselgleichgewicht befand. Die Analtemperatur schwankte zwischen 39,0 und 39,3°.

Während der Hauptperiode (14. II—5. III 1900) hatte das Thier Fieber (vergl. Curve 1).

---

1) Vergl. Fütterungslehre von Wolff. 1899. Berlin. Tabellen p. 233—245. — Es ist ohne Weiteres zuzugeben, dass diese Berechnung nur annähernde Werthe giebt. Indessen ist sie nicht ohne Werth, weil etwaige Fehler während sämmtlicher Versuche die gleichen sind, folglich die relativen Zahlen zutreffen.



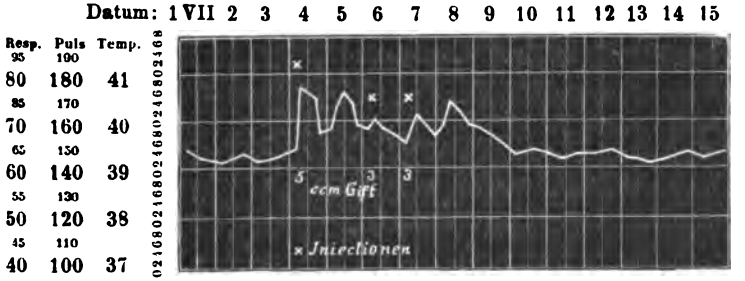
Curve 1.

Das Thier frass jetzt $^4/_5$ des zugewogenen Futters, nahm 11,76 g N täglich auf und resorbirte davon 7,46 g N (= 63,2 Proc. N des Nahrungsstickstoffs). Ausgeschieden wurden 8,56 g N, es wurden also täglich im Durchschnitt 1,1 g Stickstoff = ca. 7 g Eiweiss abgegeben. Zur Resorption kam eine Nahrungsmenge im Werthe von 1359 Cal. oder 39 Calorien täglich (auf die ganze Periode berechnet). Der Eiweissumsatz zeigt das gewöhnliche Verhalten beim Fieber. Nun sank aber die Nahrungsaufnahme des Thieres während der Fieberzeit, und da in der Vorperiode mehr Eiweiss und pro Kilo 10 Cal. mehr zur Verfügung standen, so könnte man zunächst diese Verringerung der Nahrungszufuhr für die relativ gesteigerte N-Ausscheidung verantwortlich machen. In der That muss jene zu einer solchen führen. Aber die Betrachtung einzelner Unterabtheilungen der langen Fieberzeit zeigt, dass, nachdem sich der Hammel an die veränderte Nahrungszufuhr, vor allen die verminderte Darreichung von Eiweiss gewöhnt hat, dennoch während hoher Temperaturen ebensoviel Stickstoff mit dem Harn ausgeschieden wurde, wie in der Vorperiode. In der Nachper. (6. III—23. III) nahm das Thier 7,7 g Stickstoff täglich auf, indem es 66 Proc. des dargebotenen Eiweisses resorbirte. In der resorbirten Nahrung waren 1312 Cal. oder 38 Cal. pro Kilo Thier täglich. Die Nahrungsmenge war also fast die gleiche wie in der vorangehenden Fieberperiode. Trotzdem setzt das Thier 1,4 g Stickstoff oder 8,7 g Eiweiss täglich an. Hätte der Hammel in der Zeit vom 14. II bis 5. III nur unter dem Einflusse der Inanition gestanden, so hätte er natürlich bei der gleichen Ernährung vom 6. III—23. III ebenfalls Stickstoff verlieren müssen. Der hier constatirte Ansatz beweist, dass der fieberhafte Zustand im Wesentlichen den Stickstoffverlust hervorrief.

Versuch 2.

Es sollte nunmehr versucht werden, den im Stickstoffansatz befindlichen Hammel zum Fiebern zu bringen, damit sich zeigt, ob Stoffansatz während des Fiebers weiterbestände. Die Aufgabe war, dem Thier viel Eiweiss und während des Fiebers noch eine Zulage möglichst grosser Mengen von Kohlenhydraten zu verabreichen. Zu dem Zwecke erhielt das Thier täglich 400 g Heu, 500 g Hafer und 200 g Baumwollsamenmehl mit 31,1 g Stickstoff und 2867 Cal. d. h. 73 Cal. pro Kilo Thier (dabei ist die Verdaulichkeit dieses Futters in Rechnung gestellt). Während der Fieberperiode wurden noch 50 g Stärke und 100 g Milchzucker

Curve 2.



(letzterer im Tränkwasser gelöst) zugelegt. Der Milchzucker wurde mit dem Wasser stets begierig genossen, von der Stärke jedoch mit andern Futterrückständen vermischt, uncontrollirbare Mengen zurückgelassen. Vernachlässigt man die aufgenommenen Stärkemengen, so ergeben sich als täglich resorbirt 2780 Calorien oder 69 Cal. pro Kilo Thier. In Wirklichkeit nahm das Thier also noch etwas mehr auf.

Ueber die Temperaturverhältnisse giebt die obenstehende Curve 2 Auskunft.

In der Nachperiode erhielt das Thier die gleiche Nahrung wie in der Vorperiode, liess indessen an den 3 letzten Tagen Rückstände von dem zugewogenen Futter, sodass die Calorienzufuhr sich auf nur 2647 Calorien oder 65 Cal. pro Kilo im täglichen Durchschnitt berechnet.

Die Ausnutzung des Eiweisses war in der Vorperiode 75, in der Hauptperiode 70, in der Nachperiode 75 Proc. des gereichten Proteïns. Die hohen Zahlen ergeben sich aus dem zur Fütterung verwendeten Baumwollsamenmehl, dessen sehr hohe Ausnutzung durch die landwirthschaftlichen Versuchsstationen längst festgestellt ist. Die Verminderung der Resorption im Fieber kann mit der Depression zusammenhängen, welche gesteigerte Kohlenhydratzufuhr auf die Ausnutzung des Rohproteïns ausübt. Diese Depression kann nach Versuchen von E. Schulze und Märcker in Weende bis 40 Proc. des ausnutzbaren Proteïnes betragen.

Während der Vorperiode setzte das Thier im Mittel 7,0 g Stickstoff täglich an, während der Fieberzeit 4,7 g, während der Nachperiode 7,8 g.

Man sieht also hier, dass, wie schon bekannt ist, beim ausgewachsenen Hammel nicht unbeträchtliche Mengen eines stickstoffhaltigen Körpers im Organismus zurückbleiben, sofern die Nahrungsaufnahme ausreichend ist.

Die Stickstoffausscheidung ist in der Nachperiode relativ nicht vermehrt. Das ist für die Beurtheilung der Stickstoffretention im Fieber sehr wesentlich, denn man kann daraus mit Sicherheit schliessen, dass auch diese Retention in der That einem Ansatz entspricht und nicht nur auf mangelhafter Ausscheidung der stickstoffhaltigen Endprodukte beruht. Andernfalls wäre der zurückgehaltene Stickstoff in der Nachperiode ausgeschieden.

Die Zurückhaltung von Eiweiss auch in der Fieberperiode ist also unverkennbar. Leider bereitet ein Vergleich mit der Vorperiode Schwierigkeiten, denn während dieser wurden 145 g Eiweiss resorbirt, während jener nur 105 g, wiederum wegen der Appetitsverminderung des Thieres.

Betrachtet man die Calorienzufuhr beider Perioden, so nahm das Thier bei 23,4 g resorbirtem Stickstoff der Vorperiode 2867 Cal. oder 73 Calorien pro Kilo auf, während in der Fieberperiode bei 17,0 g resorbirtem Stickstoff 2780 Cal.[1]) mit 69 Cal. pro Kilo zur Verwerthung kamen. Die calorischen Unterschiede der Nahrung sind also sehr unbedeutend.

Der beträchtlich geringere Stickstoffansatz im Fieber kann trotz fast unveränderter Calorienaufnahme durch die verminderte Eiweissaufnahme bedingt sein. Vergleicht man aber die Periode vom 15. bis 21. VI (11,8 g täglich resorbirtem Stickstoff und 2270 Calorien, dabei Ansatz von 5,6 g Stickstoff) mit der Fieberperiode, deren Stickstoff und Calorienzufuhr bedeutend höher, deren Ansatz aber um ca. 1 g täglich niedriger ist, so wird die erhebliche relative Vermehrung der Stickstoffausfuhr im Fieber deutlich.

Hat nun die reichliche Kohlenhydratzufuhr hier gar keine den Eiweissumsatz einschränkende Wirkung gehabt? Ein Vergleich der Fieberperiode mit den letzten 3 Tagen der Nachperiode giebt darüber Auskunft. In dieser wurden im Ganzen 0,6 g Stickstoff mehr und 350 Calorien weniger resorbirt als im Fieber, d. h.

1) Bei der Berechnung sind die Cal. durch resorbirte Stärke vernachlässigt. Ihre Berücksichtigung würde die Zahlen noch weiter nähern.

bei etwa gleicher Stickstoffzufuhr nahm das Thier 117 Colorien weniger täglich auf. Der Ansatz beträgt 3,1 g täglich, also 1,6 g weniger als im Fieber. In Folge des höheren calorischen Werthes der Nahrung hat demnach das fiebernde Thier trotz seines Zustands etwa 30 Proc. stickstoffhaltiger Substanz weniger umgesetzt als in der Nachperiode, das ist mindestens ebensoviel als die grössten Werthe, welche für den sogenannten Eiweissschutz durch Kohlenhydrate bei Thieren und Menschen gefunden wurden. Und das obwohl in der Vergleichszeit das Thier sich im Zustande der Reconvalescenz, also in einer für den Ansatz besonders günstigen Periode befand.

Ist demnach in unserer Hauptperiode zweifellos durch die Kohlenhydratzufuhr weniger Eiweiss zersetzt, als ohne sie zersetzt wäre, so ist andererseits doch mehr verbraucht, als das ohne den fieberhaften Zustand der Fall gewesen wäre.

Man kann einen fiebernden Organismus im Ansatze erhalten, ohne jedoch einen vermehrten Eiweisszerfall verhindern zu können: das Thier verbraucht auch in diesem Falle mehr Eiweiss als ein unter sonst gleichen Bedingungen befindliches gesundes.

Versuch 3.

Es sollte festgestellt werden, wie sich der Eiweissumsatz eines reichlich genährten fiebernden Thieres verhält, dessen Appetit durch eine vorausgehende Hungerperiode gesteigert und dessen Zellen durch die gleiche Einwirkung zum Eiweissansatze geeignet gemacht waren.

Nachdem das Thier eine Zeit lang in Unterernährung gehalten war (täglich gelangten 5,5 g Stickstoff zur Resorption, 6,8 g wurden ausgeschieden, also 1,3 g täglich aus Körpereiweiss abgegeben), hungerte es 10 Tage. Die Temperatur während dieser Zeit war niedriger und weniger constant als unter normalen Verhältnissen. Sie schwankte zwischen 38,1° und 38,9°. In den letzten Tagen machte sich eine zunehmende Schwäche des Thieres bemerkbar.

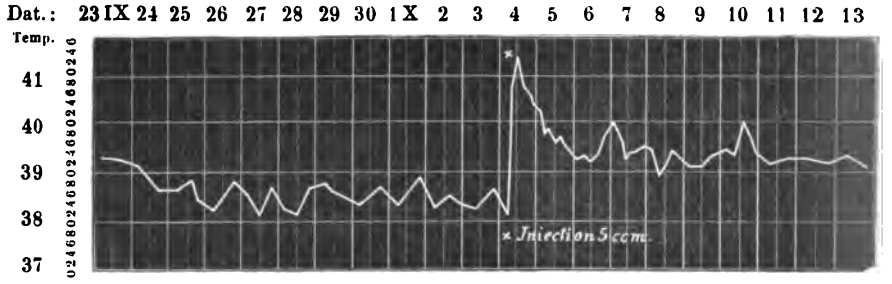
Die Stickstoffausscheidung im Harn zeigte ein bemerkenswerthes Verhalten, indem in den ersten Tagen der Hungerperiode die Zahlen um ein beträchtliches höher sind als in den vorhergehenden Tagen. Erst am 5. Tage scheidet der Hammel im Harn wieder ebenso viel Stickstoff aus wie in der Vorperiode. Die Stickstoffmenge sinkt dann weiter bis auf 5,3 g. Mit dem Kothe wurden im Ganzen 9,7 g Stickstoff entleert, im Durchschnitt also 1,0 g täglich. Das Thier hat in der Hungerperiode 416 g Eiweiss verloren.

Die folgende Fieberperiode dauerte 7 Tage.

Unmittelbar vor der Injection des Rotzgiftes erhielt der Hammel Nahrung. Am ersten Tage nahm er 400 g Hafer, 150 g Baumwollsamenmehl und 75 g Milchzucker, ohne eine Spur unverzehrt zu lassen. Er erhielt also 16,8 g Stickstoff. Die Temperatur stieg schnell von 38,1°

auf 41,1°, wie man auch sonst schon nach Einverleibung fiebererregender Substanzen unter gleichzeitiger Darreichung von Futter an ein hungerndes Thier besonders hohe Temperatursteigerungen gesehen hat.[1]) Leider frass der Hammel aber an den beiden nächstfolgenden Tagen nur sehr wenig und machte einen schwerkranken Eindruck, sodass eine subcutane Injection von 75 g Milchzucker ausgeführt wurde. Obwohl der Zucker am Injectionstage und den beiden folgenden Tagen fast quantitativ mit dem Harn wieder ausgeschieden wurde, besserte sich das Befinden des Hammels sofort nach der Einspritzung: Er begann wieder zu fressen.

Curve 3.



Am 6. und 7. Fiebertage musste das Baumwollsamenmehl wegen der Abneigung des Thieres dagegen durch 250 g Heu ersetzt werden. In der Nachperiode von 3 Tagen frass das Thier sein Futter restlos.

In den ersten 6 Tagen der Fieberperiode schied der Hammel 5,7 g Stickstoff täglich im Harn aus, das ist 0,4 g mehr als im Hunger, obwohl er etwa 6 g Stickstoff täglich resorbirte. Nach unsern Erfahrungen mit dem gleichen Thiere genügt diese Stickstoffmenge bei dem Wärmewerth der Nahrung (1186 Calorien) nicht, um das Thier im Stickstoffgleichgewicht zu halten. Wenn trotzdem ein Eiweissverlust während der Fieberperiode fehlte, so ist das wohl der vereinigten Wirkung von Zuckerzufuhr, und der Neigung des Reconvalescenten, nach dem Hunger eiweissartige Substanzen zurückzuhalten, zuzuschreiben.

In den Fieberperioden der Versuche 1 und 3 finden sich pro Kilo Thier ähnliche Calorienmengen der Nahrung. Im Versuche 3 ist die Calorien- und Stickstoffmenge der resorbirten Nahrung etwas geringer, und doch setzt der Körper hier Stickstoff an, während er im Versuch 1 Stickstoff verliert. Der Ansatz im Fieber des Versuches 3 ist nur unbeträchtlich kleiner als jener in der Nachperiode des Versuches 1, wo pro Kilo ebenso viel Calorien, und etwas mehr Stickstoff zur Aufnahme gelangten.

---

1) Krehl und Matthes, Archiv f. exper. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 36. S. 436.

Durch das Bestreben des Organismus, den durch den Hunger verlorenen Stickstoff wieder anzusetzen, wurde selbst der Einfluss des Fiebers auf den Eiweissumsatz überwunden.

Fassen wir das Ergebniss der Versuche zusammen, so zeigt sich, dass ein Thier während eines acuten Fiebers Eiweiss verliert, obwohl es eine Nahrung aufnahm, welche bei Gesundheit Stickstoff- und Kraftwechselgleichgewicht zu erhalten fähig war.

Wurde das Thier im Zustande beträchtlichen Eiweissansatzes in Fieber versetzt, und erhielt es während dieser Zeit grosse Mengen von Eiweiss und Kohlenhydraten, so gelang es während der ganzen Fieberperiode, den „Ansatz" aufrecht zu erhalten. Und ebenso vermag man ein ausgehungertes Thier im Fieber zum Eiweissansatz zu bringen, wenn man während dieses Zustandes möglichst reichlich füttert.

Ist nun in diesen Fällen — und das erscheint als der springende Punkt — die Einschränkung des Eiweissverbrauches durch Kohlenhydrate gerade so gross, wie sie sich ohne den fieberhaften Zustand gestalten würde? Diese Frage wäre leicht zu beantworten, wenn man während des Fiebers ohne Mühe dieselben Nahrungsmengen wie vorher zur Aufnahme bringen könnte. Man würde dann während des Fiebers Kohlenhydrate zur Nahrung zulegen und nach dem Resultate der Stickstoffausscheidung beurtheilen können, ob das Gleichgewicht sich erhalten lässt oder nicht.

In unsern Versuchen gelang diese ideale Anordnung des Versuches nicht. Wir können über die Grösse der schützenden Wirkung der Zuckerzufuhr keine ganz genauen Angaben machen. Auf Grund der Ergebnisse des Versuches 2 ist oben gezeigt worden, einmal dass der Zucker eine den Eiweissumsatz — oder vorsichtiger gesagt die Stickstoffausscheidung — herabsetzende Wirkung gehabt hat, ferner dass trotz dieser und trotz der im Fieber bestehenden Stickstoffretention der Eiweisszerfall gegen die Norm gesteigert war. Das letztere wird aus der Nachperiode, welche die Stoffwechselveränderungen der Reconvalescenz zeigte, deutlich: Trotz Weglassens der Kohlenhydrate war der Stickstoffansatz bei unwesentlich vermehrter Eiweisszufuhr beträchtlich erhöht. v. Noorden bemerkt, dass die Steigerung des Eiweisszerfalles sich gewissermaassen hinter einer Stickstoffretention verstecken kann. Das ist zweifellos richtig. Wir müssen eben immer bedenken, dase wir mit den gegenwärtig verwendeten Methoden der Stoffwechselversuche lediglich Aufschluss

erhalten über die Differenz der in den Körper ein- und aus ihm heraustretenden Stoffe. Das erfordert natürlich grosse Vorsicht in der Deutung der Versuchsergebnisse.

Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure.

In den Versuchen 2 und 3 wurde die Ausscheidung der Phosphorsäure unter Berücksichtigung der Aufnahme untersucht. Bekanntlich scheiden die Ruminaten unter gewöhnlichen Ernährungsverhältnissen nur sehr wenig Phosphorsäure in den Harn, die weitaus grösste Menge in den Darm aus.

Durch diesen Excretionsmodus wird die Beurtheilung wie viel von der mit dem Kothe ausgeschiedenen Phosphorsäure den unverdauten Nahrungsstoffen angehört, unmöglich. Feststellen lässt sich nur, ob eine Rentention oder ein Verlust an Phosphorsäure stattgefunden hat, Resorptionszahlen lassen sich nicht gewinnen.

Im Versuche 2 kam vom Harn nur die Fieber- und die Nachperiode zur Untersuchung. Im Durchschnitte zahlreicher anderer Analysen entleert der Hammel unter normalen Verhältnissen bei Rauhfutter 0,02—0,03 g P_2O_5 täglich. Während der Fieberperiode wurden täglich im Durchschnitt 0,061 g mit dem Harn entleert, während der Nachperiode 0,135 g täglich. In beiden Perioden ist also die Phosphorsäureausscheidung beträchtlich höher, als oben für normale Ernährung angegeben. Wie weiter unten bei Versuch 4 gezeigt werden soll, beruht diese Mehrausscheidung auf der Wahl der Futtermittel. Hier genügt die Feststellung, dass der Phosphorsäuregehalt des Harns im Fieber geringer ist als in der Nachperiode, ein Befund, der allein auf die Zersetzungsgrösse der phosphorhaltigen Verbindungen im Körper allerdings keinen Schluss erlaubt, weil die Phosphorsäureexcretion wie oben erwähnt, wesentlich durch den Koth erfolgt. Mit dem Kothe werden während des Fiebers relativ grössere Phosphorsäuremengen ausgeschieden als in der Vorperiode. Im Fieber wurden 15,4 g P_2O_5 weniger aufgenommen, aber im Kothe nur 5,6 g P_2O_5 weniger ausgeschieden, was eine bedeutende relative Steigerung der Phosphorsäureausscheidung anzeigen würde, wenn man wüsste, wie gross der Antheil der nicht resorbirten Phosphorsäuremenge aus der Nahrung dabei ist. Ist es einerseits auch unwahrscheinlich, dass die Phosphorsäureresorption im Fieber eine gegen die Norm wesentlich veränderte sei — zu dieser Annahme liegt gar keine Veranlassung vor — so entzieht es sich andererseits der sicheren Beurtheilung, wieviel

von der Phosphorsäure aus der Nahrung der Vorperiode noch dem Fieberkothe beigemengt war und mit diesem analysirt wurde.

Mit Berücksichtigung dieses Umstandes glauben wir mit Wahrscheinlichkeit behaupten zu dürfen, dass im Fieber des Versuches 2 trotz des Ansatzes von stickstoffhaltiger Substanz ein Verlust an Phosphorsäure stattgefunden hat.

In der Nachperiode findet trotz der gesteigerten Phosphorsäureausfuhr durch den Harn wieder Phosphorsäureansatz statt.

Im Versuche 3 liegen die Verhältnisse der Phosphorsäureausscheidung noch verwickelter, da hier dem Fieber eine 10tägige Hungerperiode vorausgeht.

Im Hunger wird der Pflanzenfresser nach einem Ausspruche Henneberg's[1]) zum Fleischfresser und scheidet die im Körper entstandene Phosphorsäure wie der Carnivor mit dem Harn aus. Das fand sich auch hier bestätigt. Der Urin enthält steigende, zum Schluss sehr beträchtliche Mengen von Phosphorsäure, während diese Säure im Kothe stetig abnimmt, aber bemerkenswerther Weise auch procentual.

Dass in 22 g Koth der letzten Hungertage nicht so viel Phosphorsäure wie in 600 g zu erwarten ist, ist klar. Man müsste aber ein procentuales Ansteigen des Gehaltes bis zu dem Punkte erwarten, wo der Darminhalt so zu sagen mit Phosphorsäure gesättigt ist, also soviel P_2O_5 an Alkali bezw. Erdalkali gebunden enthält, als diese im Darm zu binden vermögen, falls nämlich der Darm die specifische Function der Phosphorsäureausscheidung hätte. Zu Beginn des Hungerversuchs finden wir 2,1 % P_2O_5, in den letzten Tagen 1,2 % P_2O_5 und nach 1 tägiger Fütterung wieder 2,4 % P_2O_5!

Für dieses auffällige Verhalten könnte man zunächst zwei Erklärungen versuchen. Erstens könnte der Erdalkaligehalt des Darminhaltes stark verringert sein.[2]) Bei einer Abnahme um 50 % würde er noch gerade zur Bindung der Phosphorsäure des 10. Hungertages ausreichen. Eine solche Annahme erscheint höchst unwahrscheinlich[3]) um so mehr, als der Erdalkaligehalt 2 Tage später zur Bindung sehr viel grösserer Phosphorsäuremengen ausreicht. Zweitens aber kann man sich vorstellen, dass im Hungerzustande der Blutzufluss zum Darm bedeutend geringer als in der Norm ist

1) Journal f. Landwirthschaft. 1865. Die Salzmünder Fütterungsversuche. Ein kritisches Referat von W. Henneberg.

2) Vergl. hierzu Rey, Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes. Arch. f. exper. Path. Bd. 35. p. 295—305.

3) F. Müller, Ztschr. f. Biol. Bd. 20 p. 327—377.

wegen der verringerten Drüsenthätigkeit, Peristaltik und Resorption, und weil der Darm seines Inhaltes theilweise beraubt und collabirt ist. Mit der verringerten Blutzufuhr ist dann die verringerte excretorische Thätigkeit gegeben. Die Gesammtmenge der ausgeschiedenen Phosphorsäure nimmt täglich zu, die Stickstoffausscheidung ab (Einschmelzung der Knochen; cfr. Hungerversuch an Cetti).

Normaler Weise stellen sich beim Uebergang vom Hungern zur gewöhnlichen Kost die normalen Ausscheidungsverhältnisse allmählich wieder her. Das geschieht im vorliegenden Versuche nicht. Der Harn wird nicht allmählich phosphorsäureärmer, während der Koth reicher daran wird, sondern beide werden zunächst bedeutend phosphorsäurereicher. Der Grund dieser Erscheinung kann im Futter oder im Fieber zu suchen sein. Das Fieber dürfte wohl kaum diese bedeutende Mehrausscheidung bedingen [1]), wenigstens sind derartige Steigerungen der Phosphorsäureausscheidung ohne gleichzeitige oder bald folgende Stickstoffvermehrung im Harn nicht beobachtet. Viel näherliegend scheint mir die Beziehung auf die Ausscheidung der reichlich aufgenommenen P_2O_5 der Nahrung. Dabei ist merkwürdig, dass der Harn die Hauptmenge enthält.

Nach der anfänglichen bedeutenden Steigerung nehmen die Phosphorsäurewerthe des Harns ab, ohne indessen bis zum letzten Beobachtungstage die normalen niederen Werthe zu erreichen. Im Kothe steigt, wie erwähnt, zunächst der Procentgehalt an P_2O_5 (bis 3,9% des trocknen Kothes), und am letzten Tage der Baumwollsamenmehlfütterung sind von 19,4 g aufgenommener P_2O_5 18,9 g ausgeschieden.

Mit Beginn der Heu-Haferfütterung in den letzten Tagen der Fieberperiode sinkt der Procentgehalt des Kothes wieder auf normale Werthe. Am Ende des Versuches sind von 46,9 g P_2O_5 der Nahrung 38,2 g in den Excreten erschienen. Ein Verlust des Körpers an Phosphorsäure in dieser Zeit ist also wohl auszuschliessen.

Um den angenommenen Einfluss der Fütterung auf den Modus der Phosphorsäureausscheidung festzustellen, wurde der folgende Versuch unternommen.

Versuch 4.

Nach der Frage: Kann durch Fütterung mit einem phosphorreichen kalkarmen Kraftfuttermittel, z. B. Baumwollsamenmehl, die Ausscheidung

1) Vergl. die Untersuchungen von Zuelzer. Virch. Arch. Bd. 66 S. 223. Löwit, Vorl. über allg. Pathol. Jena 97. Dmitriewsky, Arch. internat. der Pharmakodynamie 1901.

Tabelle IV. — Versuch 4.

Datum	Körpergewicht	Einnahmen: Nahrungsmittel	darin P_2O_5	Trinkwasser	Ausgaben: Harnmenge	Spec. Gew.	Kothmenge	Harn P_2O_5 g	Koth Proc.	Koth P_2O_5 g
1901										
15. I		600 g Heu	2,082	800	700+	1025	148,5	0,023	1,894	1,573
Baumwollsamenmehlperiode.										
16. I	33800	500 g Bmwsm.		0	650+	1034	262,9			
17.		350 " "		600	560+	1030	163,3			
18.		500 " "		400	425—	1027	132,5	1,159	1,910	8,328
19.		127 " "		500	530—	1025	150,0			
20.		100 " "		800	315—	1035	99,9			
In Summa		1577 g Bmwsm.	40,53	2300	2480		808,6	3,190		8,328
tägl. Durchschn.		315 " "	8,11	460	496	1030	161,7	0,638	1,910	1,666
21. I	33400	130 g Bmwsm.		900	390—	1030	101,95			
22.		100 " "		1000	430—	1020	46,1	1,013	3,303	3,472
23.		130 " "		100	355—	1025	63,67			
24.		140 " "		0	250—	1024	109,3	1,158	3,530	2,377
25.		240 " "		510	230—	1040	57,2			
In Summa		740 g Bmwsm.	19,02	2510	1655		378,22	10,786		5,849
tägl. Durchschn.		148 " "	3,804	502	331—	1026	75,64	2,157	3,417	1,170
16.—25. I Summa		2317 g Bmwsm.	59,55	4800	4135		1186,8	13,976		14,177
tägl. Durchschn.		232 " "	5,95	480	413	1029	118,7	1,398	2,663	1,418
Heuperiode.										
26. I		600 g Heu		500	220—	1020	122,43	0,935		
27.		600 " "		1200	350—	1029	82,27		4,362	8,985
28.		600 " "		900	520—	1025	165,02	0,409		
29.		600 " "		900	310—	1030	250,1			
30.		600 " "		900	415±	1032	573,25	[1]		
In Summa		3000 g Heu	10,40	4300	1815		1193,07	2,1138		17,173
tägl. Durchschn.		600 " "	2,08	860	363	1027	238,6	0,423	3,33	3,435
31. I		600 g Heu		1000	600+	1026	490,8	[2]	1,785	28,658
1. II		600 " "		800	480+	1033	398,6			
2.		600 " "		600	450+	1035	391,5			
3.		600 " "		900	830+	1029	426,95			
4.		600 " "		400	660+	1027	291,1	0,0105		
In Summa		3000 g Heu	10,40	3700	3020		1998,95	0,0925		20,470
tägl. Durchschn.		600 " "	2,08	740	604	1030	399,8	10,085	1,785	4,094
26. 1—4. II Summa		6000 g Heu	20,80	8100	4835		3192,0	2,206		37,643
tägl. Durchschn.		600 " "	2,08	810	480	1028	319,2	0,221	2,56	3,764

1) In 100 ccm unwägbare Mengen (Harn zu 1000 aufgefüllt).
2) In 150 ccm unwägbare Mengen (Harn zu 1000 aufgefüllt).

der Phosphorsäure durch die Nieren erreicht werden? gestaltete sich die Versuchsanordnung sehr einfach.

Nach längerer Vorfütterung mit beliebigen Heumengen wurde der Hammel 10 Tage lang ausschliesslich mit Baumwollsamenmehl gefüttert und darauf wieder 10 Tage mit je 600 g Heu (8,5 g N). Während der Zeit wurden die Excremente in der üblichen Weise untersucht.

Da das Thier nicht zum restlosen Verzehren von täglich 500 g des Mehles zu veranlassen war, so wurden während dieser Periode im Durchschnitt nur 232 g mit 16,6 g Stickstoff aufgenommen. Das Heu wurde ohne Rückstände verzehrt.

Wie vorstehende Tabelle (siehe Seite 31) zeigt, wurde unter dem Einfluss der ersten Periode ein saurer, P_2O_5 in steigenden Mengen enthaltender Harn abgesondert. Es wirkte das Mehl also genau wie ein animalisches Futter.

In der folgenden Heuperiode sinkt der Phosphorsäuregehalt des Harns wieder auf die normalen niedrigen Werthe, die Reaction wird wieder stark alkalisch, und die bei der Baumwollsamenmehlfütterung fast ganz verschwundenen Hippursäurenadeln treten beim Stehen des Harns mit HCl wieder in grossen Mengen auf.

Bei Fütterung von Ziegen mit Kleber hatte sich, wie mir erst nach Ausführung des letzten Versuches bekannt wurde, Bertram überzeugt, dass der Phosphorsäuregehalt des Harns bis zu 1,4 g pro die steigen konnte. Die Reaction blieb stark alkalisch. Ausser Kleber wurde 800 g Heu täglich verfüttert, was die Reaction erklärt. Einseitige Baumwollsamenmehlfütterung machte bei uns durch die Abwesenheit pflanzensaurer Alkalien verständlicherweise den Harn sauer. Die Reaction ist demnach weder der Grund noch die Folge der Anwesenheit grösserer Phosphorsäuremengen im Herbivorenharn. Bertram erweiterte seine Versuche[1]), indem er K_2HPO_4 bei Heunahrung fütterte. Danach erschienen bis ca. 1 g P_2O_5 in dem dauernd alkalischen Harn. Durch gleichzeitige Kalkfütterung wurde sodann wiederum Zurückgehen der Phosphorsäure bis auf normale Werthe gefunden, doch ist die Versuchsanordnung nicht einwandfrei (vgl. z. B. Tereg und Arnold in Pflüger's Arch. Bd. 32 p. 122—176). Letztere beiden Autoren machten ähnliche Beobachtungen an Hunden, haben aber leider die Magnesiabestimmungen in ihren Versuchen nicht angegeben. Erscheint nun auch nach diesen Versuchen der Erdalkaligehalt des Darmes von grosser Bedeutung für den Ausscheidungswerth der Phosphorsäure so muss man nach den Resultaten der Hungerperiode in Versuch 3 wenigstens hier das Bestehen noch anderer Factoren zugeben.

1) Zeitschr. f. Biologie. 1878. Bd. 14. p. 335.

Für den Fieberversuch 3 folgern wir aus dem Ergebniss des Versuches 4, dass die hohen Phosphorsäurewerthe für den Harn am 3. und 4. Fiebertage im Versuch 3 zum Theil durch die Baumwollsamenmehlfütterung bewirkt sind.

Dieses zeigt, ebenso wie die schon erwähnte Steigerung des procentualen P_2O_5-Gehaltes des Kothes in den ersten Fiebertagen, eine ziemlich rasche Resorption und Umsetzung der gereichten Nahrung an. Ein eben so schnelles Erscheinen der Phosphorsäure im Kothe ist in Versuch 2 zu constatiren. Vom 15.—21. VI. waren (vgl. Tabelle II) 6,2 P_2O_5 in der Nahrung verfüttert, der Koth vom 14.—18. VI. enthielt 1,4 Proc. mit 20,2 g P_2O_5. Vom 22. VI. ab wurden 11,32 P_2O_5 verfüttert; der vom 19.—23. VI. gesammelte Koth, der also nur zu $^2/_5$ den Koth von der neuen Fütterung enthielt, zeigt 1,8 Proc. mit 26,6 P_2O_5, also eine beträchtlich vermehrte Phosphorsäureausscheidung bereits nach 2 Tagen. (Der Stickstoffgehalt des Kothes ergiebt, dass die Phosphorsäurevermehrung nicht von unresorbirten Nahrungsantheilen herrührt.)

Ueber den Einfluss des Fiebers selbst auf den Phosphorsäureumsatz können wir aus dem Versuche 3 nur aussagen, dass am Ende der Fieberperiode eine Phosphorsäureretention stattgefunden hat, die bis zum Ende des Versuches sich erhält.

Nach den ausgedehnten Untersuchungen von Dmitriewsky[1]) wird durch verschiedene fiebererregende Infectionen die Phosphorsäureausscheidung im Fieber nicht vermehrt, öfters sogar vermindert gefunden. Damit würde allerdings unser Versuch 2 nicht in Einklang zu bringen sein.

Nachträge und Belege.

Versuch 1.

Als mittleres Erhaltungsfutter stellte sich die vom 27. I 1900 dauernd zugewogene Menge von 400 g Heu mittlerer Qualität und 400 g Roggenkleie heraus. Die in den Tabellen I—IV angegebenen Zahlen für die Stickstoffeinnahme sind durch Subtraction des Stickstoffs der Rückstände von dem des zugewogenen Futters erhalten. Die Rückstände wurden getrocknet, pulverisirt und wie das Futter auf Stickstoff untersucht.

Die Vor-, Haupt- und Nachperiode des Versuches wurden in mehrere kleinere Abschnitte Per. I—V, VI—X, XI—XIII zerlegt. Die Fieberperiode wurde nach dem Verhalten der Körpertemperatur in die erwähnten Abschnitte zerlegt. Die Durchschnittszahl für die Resorption

1) Archives internationales de Pharmakodynamie. 1901. Heft 2.

Tabelle I. — Versuch 1.

Datum	Gewicht	Einnahmen: Futter	Einnahmen: N	Ausgaben: Harnmenge	Ausgaben: Kothmenge	Ausgaben: Harn N	Ausgaben: Koth N	Ausgaben: N Bilanz	
I. Periode.									
21. I	36,1 kg	Zugewogen tgl. 400 Heu und 500 Roggenkleie 1500 ccm Wasser		420	702,2	12,50			
22.				632	785,2	11,37			
23.				395	735,6	9,28	21.—25. I 2,072 Proc. = 29,40 g N		
24.				680	679,0	7,49			
25.				1055	669,4	10,30			
25.				815	573,0	8,71			
			16,12*	666	690,7	9,94	5,89	+0,29	*) Mit Berücksichtigung des in den Rückständen gefundenen Stickstoffes.
II. Periode.									
27. I		Zugewogen tgl. 400 Heu und 400 Roggenkleie 1500 ccm Wasser		915	614,1	10,22			
28.				930	695,9	9,63	26.—30. I 2,254 Proc. = 29,61 g N		
29.				825	657,0	9,55			
30.				810	749,6	9,80			
31.	36,5 kg			740	750,8	9,60			
			14,46*	844	693,5	9,76	5,79	−1,09	
III. Periode.									
1. II		Wie in voriger Periode		540	689,0	7,28	31. I—4. II 2,038 Proc. = 26,27 g N		
2.				670	681,5	8,29			
3.				700	809,0	12,94			
4.				820	743,6	9,60			
			15,25*	683	730,8	9,53	5,25	+0,47	
IV. Periode.									
5. II		Desgleichen		590	762,0	7,52	5.—9. II 2,072 Proc. = 27,03 g N		
6.				840	844,7	9,72			
7.				900	770,2	10,04			
8.	36,3 kg			840	912,0	10,22			
			15,42*	793	822,2	9,38	5,41	+0,65	
V. Periode.									
9. II		Desgleichen		420	807,7	7,21	10. II 5,67 g N		
10.				?	894,2	?			
11.				410	737,5	9,01	11.—15. II 2,030 Proc. = 24,95 g N		
12.				510	942,9	10,61			
13.				400	848,3	7,35			
			15,62*	435	846,1	8,63	5,21	+1,78	
VI. Periode. Fieberperiode. (VI—X).									
14. II	36,2 kg	Zugewogen tgl. 400 Heu und 400 Kleie 1500 ccm Wasser		1700	819,7	12,85	16.—20. II 1,960 Proc. = 22,57 g N		
15.				760	769,0	8,68			
16.				310	636,1	6,48			
			11,10*	927	741,6	9,34	4,83	−3,07	
VII. Periode.									
17. II		Desgleichen 1600 Wasser**		480	768,0	9,07			
18.				430	631,6	8,15			
19.				370	481,3	8,09			
			12,67*	427	626,9	8,44	4,51	−0,28	**) Die angegebenen Wasserquanta sind Mittelwerthe der in den betr. Perioden tgl. getrunkenen Mengen
VIII. Periode.									
20. II		Desgleichen 1300 Wasser		860	703,8	11,23	21.—25. II 2,030 Proc. = 22,14 g N		
21.				420	674,4	6,86			
22.				370	641,5	9,11			
			13,19*		673,2	9,07	4,46	−0,33	

Tabelle I (Schluss).

Datum	Gewicht	Einnahmen: Futter	Einnahmen: N	Ausgaben: Harnmenge	Ausgaben: Kothmenge	Ausgaben: Harn N	Ausgaben: Koth N	Ausgaben: N Bilanz	
IX. Periode.									
23. II	35,2 kg	Zugewogen tgl.		1095	677,1	10,58			
24.		400 Heu und		510	689,4	8,48			
25.		400 Kleie		310	578,3	8,07			
26.		1300 ccm Wasser		440	645,1	10,08			
			11,87*	589	647,5	9,30	4,34	−1,78	*) Mit Berücksichtigung des in den Rückständen gefundenen Stickstoffs.
X. Periode.									
27. II				570	513,0	8,34	26. II		
28.				680	626,0	8,15	—2. III		
1. III		Desgleichen		450	442,4	8,61	1,905 Proc.		
2.		1100 Wasser		440	514,5	7,39	= 20,34 g N		
3.				420	485,5	7,76	3.—7. III		
4.				280	386,6	5,57	1,876 Proc.		
5.				390	370,1	7,69	= 18,11 g N		
			11,76*	460	476,9	7,65	3,88	−0,54	
XI. Periode.		Nachperiode.							
6. III	33,7 kg			300	520,1	7,00			
7.				540	524,4	9,83			
8.				600	432,1	5,60	8.—13. III		
9.		Desgleichen		1370	580,8	4,58	1,736 Proc.		
10.		1400 Wasser		480	443,0	4,84	= 25,73 g N		
11.				470	490,0	5,92			
12.				540	570,8	6,86			
13.				560	655,5	7,36			
			12,58*	607	527,1	6,52	4,12	+1,94	
XII. Periode.									
14. III	34,5 kg			580	598,4	6,58			
15.		300 Heu		520	716,7	6,65	14.—18. III		
16.		250 Kleie		400	658,3	6,16	1,968 Proc.		
17.		1100 Wasser		310	673,4	5,75	= 19,25 g N		
18.				270	550,3	5,81			
			10,81	416	639,4	6,19	3,85	+0,77	
XIII. Periode.									
19. III		300 Heu		360	645,6	6,13			
20.		250 Kleie		400	708,7	6,65	19.—23. III		
21.		verzehrt		270	584,1	6,10	2,170 Proc.		
22.		1400 Wasser		290	652,8	6,28	= 20,17 g N		
23.	34,7 kg			240	721,5	6,55			
			11,39	312	662,5	6,34	4,03	+1,02	

Durchschnittliche Tageswerthe der Vor-, Haupt- und Nachperioden.

	Nahrungs-N	Wasseraufnahme	Harnmenge	Harn Sp. G.	Kothmenge	Koth Trockensubstanz	Harn N	Koth N	Resorbirt N	N Bilanz
Vorperioden										
27. I—13. II	15,17	1506	683	1029	772,8	34,2 Proc.	9,31	5,42	64,1 Proc.	+0,44
Hauptperioden										
14. II—5. III	11,76	1290	564	1034	602,7	37,6 „	8,56	4,30	63,2 „	− 1,10
Nachperioden										
6. III—23. III	11,76	1290	472	1033	595,9	37,1 „	6,38	4,02	65,6 „	+1,86

Resorption des Rohproteïns der Nahrung.

Perioden	Vorperiode						Fieberperiode						Nachperiode			
	I	II	III	IV	V	II—V	VI	VII	VIII	IX	X	VI—X	XI	XII	XIII	XI-XII
N der Nahrung	16,1	14,5	15,2	15,4	15,6	**15,2**	11,1	12,7	13,2	11,9	11,0	**11,8**	12,6	10,8	11,4	11,8
N im Koth	5,9	5,8	5,2	5,4	5,2	**5,4**	4,8	4,5	4,5	4,3	3,9	**4,3**	4,1	3,8	4,0	4,0
Resorbirt N	10,2	8,7	10,0	10,0	10,4	**9,7**	6,3	8,2	8,7	7,6	7,1	**7,5**	8,5	7,0	7,4	7,8
In Procenten	63,5	59,9	65,5	65,0	66,6	**64,1**	56,5	64,2	66,1	63,3	64,5	**63,2**	67,1	64,4	64,6	65,6

im Fieber ist durch die Per. VI herabgedrückt. Da diese Zahl durch den Kothstickstoff, der noch theilweise aus der Zeit stärkerer Nahrungsaufnahme stammt und daher zu hohe Stickstoffwerthe lieferte, unrichtig gemacht ist, kann man sie vernachlässigen und erhält im Durchschnitt der Per. VII—X fast genau die gleiche Resorptionszahl wie in der Vorperiode.

Zur Erzeugung des Fiebers erhielt das Thier in der Zeit vom 14. II. bis 3. III. 1900 9 subcutane Injectionen mit im Ganzen 47,5 ccm Rotzgift.

Die erste Injection von 2 ccm bewirkte mässig hohes Fieber bis 40,1° in maximo (vgl. Curve I), die Wirkung dauerte etwa 2 Tage. Die zweite Injection erzeugte eine ganz unbedeutende Temperatursteigerung, weshalb zur dritten 5 ccm mit ungefähr der ersten Injection gleichem Erfolge genommen wurden. Eine Steigerung der Dosis auf 10 ccm bewirkte ein etwa 60 Stunden anhaltendes ziemlich hohes Fieber. Schliesslich wurden tägliche Injectionen gemacht und vom 27. II.—4. III, 28,5 ccm verbraucht. In dieser Zeit bestand dauerndes remittirendes Fieber, dessen höchste Spitzen etwa 6 Stunden nach der Injection beobachtet wurden. In der Nachperiode vom 6. III. ab war die Temperatur dauernd normal.

Versuch 2.

Der Hammel wurde am 7. VI. in den Versuchsstall gebracht und mit täglich 400 g Heu und 500 g Hafer gefüttert. Die Rationen wurden stets restlos verzehrt. Am 15. VI. wurde mit den Stickstoffbestimmungen begonnen. Nach 7tägiger Beobachtung wurde die Zulage von 200 g Baumwollsamenmehl gegeben, wonach eine Steigerung der Stickstoffzufuhr von 16,8 auf 31,1 g täglich bedingt war. Im Laufe von 11 Tagen stellte das Thier sich auf diese grossen Mengen ein und schied etwa constante Stickstoffmengen aus. Es erschien wünschenswerth, diese Vorgänge zu untersuchen, um einen Einblick in die Resorptionsverhältnisse des gewählten Kraftfutters und in den durch dasselbe bedingten Ansatz zu gewinnen. Die Resorptionszahlen für die einzelnen Abschnitte des Versuches sind folgende:

Perioden	I	II	III	IV	V
N der Nahrung	16,8	31,1	31,1	**24,3**	27,7
N im Koth .	5,0	6,5	7,7	**7,3**	6,8
Resorbirt N .	11,8	24,6	23,4	**17,0**	20,9
In Procenten .	70,2	79,0	**75,2**	**69,8**	75.4

Für die Stickstoffaufnahme von 31,1 g täglich sind demnach 75,2 Proc. als resorbirt anzunehmen, woraus sich durch Vergleich mit der Periode I eine Ausnutzung des Baumwollsamenmehlproteïns von 81,1 Proc. berechnet. Die Ansatzzahlen sind aus Tabelle II zu ersehen.

Die Zulage im Fieber von 100 g Milchzucker geschah, um einen wenig süssen in Wasser leicht löslichen, den Darm nicht reizenden Zucker möglichst unmerklich zuzuführen.

Die Temperatur während der Fieberperiode war ausreichend hoch für einen Fieberversuch. Die erste Reaction auf die Injection von 6 ccm war eine innerhalb 2 Stunden ihre Höhe erreichende Temperatursteigerung von 1,3°. Auf die zweite Injection erfolgte gar keine Steigerung der Temperatur. Erst die dritte Injection brachte wieder ein 3tägiges Fieber hervor. Verbraucht wurden für das 6-tägige Fieber 11 ccm des Giftes. Wie im ersten Versuche, konnten während des Fiebers ausser der Temperatursteigerung und Appetitsverringerung keine Krankheitserscheinungen am Thiere wahrgenommen werden.

Der in der Vorperiode (28. VI.—3. VII. 00) bedeutende Stickstoffansatz von 6,9 g täglich ist eine für den ausgewachsenen Hammel jedenfalls recht hohe Zahl. Die Möglichkeit einer Fleischmast ausgewachsener Hammel wurde früher vielfach angezweifelt, ist aber durch sehr umfangreiche Versuche von Pfeiffer und Kalb[1]) sichergestellt. In einem 100tägigen Mastversuche wiesen die Autoren einen andauernden, nicht unbedeutenden Stickstoffansatz nach. Die Verschiedenheit der verwendeten Futtermittel gestattet keinen directen Vergleich zwischen den Resultaten der Autoren und den unseren.

Zur Beurtheilung der Frage, ob in der Fieberperiode trotz der positiven Stickstoffbilanz ein gesteigerter Eiweisszerfall gegenüber dem Normalzustande vorliegt, diene noch folgende Ueberlegung. Nimmt man zunächst ein proportionales Verhältniss zwischen Stickstoffaufnahme und -ausgabe an, so erhält man für eine Ernährung mit 23,4 g Stickstoff einen täglichen Ansatz von + 6,4 g, wenn man von der Zersetzungsgrösse im Fieber ausgeht. Im normalen Zustande wurde gefunden + 6,9 g. Geht man von normalen Verhältnissen aus, so berechnet sich für eine Aufnahme von 17 g Stickstoff ein täglicher Ansatz von + 5 g. Im Fieber wurden gefunden + 4,7 g. Die hier gemachte Voraussetzung ist nicht correct in sofern, als bei steigender Zufuhr der Ansatz relativ weniger wächst,

1) Landwirthschaftl. Jahrb. 1892. p. 175—209.

Tabelle

Datum	Gewicht	Einnahmen	N	P_2O_5	Wasser	Harnmenge
15. VI	38 kg					250
16.						310
17.		Täglich verzehrt				290
18.		400 g Heu, + 500 g	16,8	6,17	1500	300
19.		Hafer				330
20.						310
21.	38,4 kg					445
			16,8	6,17	1500	345
22.						440
23.		Täglich verzehrt				510
24.		400 g Heu, 500 g	31,1	11,32	1500	460
25.		Hafer, 200 g Baum-				430
26.		wollsamenmehl				435
27.						610
			31,1	11,32	1500	461
28.						480
29.						560
30.		Gleiche Nahrung	31,1	11,32	1500	600
1. VII		vom 22.—27. VI				530
2.						710
3.						500
			31,1	11,32	1500	563
Fieberperiode.						
4.	40,6 kg	Zugewogen täglich			2500	1400
5.		wie vom 22.—27. VI			2200	730
6.		dazu 50 g Stärke	24,3*	8,75*	2000	330
7.		im Tränkwasser 100 g			2500	460
8.		Milchzucker			2200	380
9.					2000	290
			24,3	8,75	2180	600
10.	40,4 kg				2200	1040
11.			31,1	11,32	2500	600
12.		Zugewogen			2000	660
13.		wie vom 22.—27. VI			2500	620
14.			24,4*	8,87*	2000	630
15.	40,5 kg				1800	680
			27,7	10,10	2180	730

die als Ansatz berechnete Zahl + 6,4 g zu hoch ist, der tägliche Ansatz im Fieber thatsächlich demnach kleiner sein würde. Die zweite hypothetische Zahl + 5,0 g für den Ansatz bei 17 g Aufnahme unter normalen Umständen ist dagegen zu klein, denn wir sehen für 11,7 g resorbirten Stickstoff bereits einen täglichen An-

*) Mit Berücksichtigung der in den Rückstanden gefundenen N- und P_2O_5werthe.

Versuch 2.

	Ausgaben				Bilanz
	Harn		Koth		
NH_3	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N
	5,86				
	6,66		14.—18. VI	14.—18. VI	
	5,71		1,828 Proc. = 26,35 g N	1,402 Proc. = 20,19 g P_2O_5	
	6,12				
	6,66				
	6,22		19.—23. VI	19.—23. VI	
	6,36		1,650 Proc. = 23,76 g N	1,840 Proc. = 26,62 g P_2O_5	
	6,23		5,01	4,59	+5,6
	9,10				
	12,34				
	12,19				
	13,47				
	14,81		24.—28. VI	24.—28. VI	
	16,77		2,210 Proc. = 37,15 g N	2,947 Proc. = 49,54 g P_2O_5	
	13,11		6,54	8,55	+11,4
	15,50				
	17,23				
rn vom	16,20		29. VI—3. VII	29. VI—3. VII	
+ 3. VII	17,52		2,240 Proc. = 38,83 g N	7,810 Proc. = 48,71 g P_2O_5	
tgl. 0,455	16,11				
NH_3	15,62				
	16,53		7,71	9,78	+7,0
	18,13				
–7. VII	11,77				
tgl. 0,314	12,57	4.—9. VII	4—8. VII	4.—8. VII	
	13,33	0,369	2,110 Proc. = 37,17 g N	2,548 Proc. = 44,88 g P_2O_5	
–10. VII	8,60				
tgl. 0,459	9,42				
0,372	12,32	0,061	7,33	8,83	+4,7
–13. VII	11,54				
0,825	11,03				
gl. 0,275	12,71	10.—14. VII	9.—14. VII	9.—14. VII	
–15. VII	15,40	0,676	2,290 Proc. = 40,85 g N	2,716 Proc. = 48,55 g P_2O_5	
0,918	13,65				
gl. 0,459	14,37				
0,367	13,12	0,135	6,81	8,09	+7,8

satz von 5,6 g (15.—21. VI.). Bei dieser Berechnung ist noch der Effect der Kohlenhydratzufuhr ganz unberücksichtigt geblieben.

Versuch 3.

Vorperiode. Der Hammel wurde am 15. IX. in den Versuchsstall gebracht, am 19. IX. wurde mit dem Sammeln der Ausscheidungen begonnen. Das Futter bestand in 450 g Hafer und 250 Heu die täglich restlos verzehrt wurden.

Die Ausnutzung der Nahrung von 54,4 Proc. des Rohproteïns, wo-

durch nur 5,5 g Stickstoff zur Resorption gelangten, gestattete den beabsichtigten Vergleich mit der Fieberperiode des Versuches 1 nicht. Die gefundene Resorptionsgrösse ist die geringste bei allen Versuchen constatirte:

Bei	10,1	g	Stickstoff	der	Nahrung	Versuch	2	resorbirt:	54,4 Proc.
"	15,2	"	"	"	"	"	1	"	64,1 "
"	16,8	"	"	"	"	"	2	"	70,2 "
"	31,1	"	"	"	"	"	2	"	75,2 "

Die auffallend geringe Resorption in vorliegender Periode kann nicht wohl der Futtermischung zugeschrieben werden, denn die Mischung von 400 Heu + 500 Hafer resp. 250 Heu und 450 Hafer sollte nach den Ergebnissen der Hohenheimer Fütterungsversuche eine Depression der Verdaulichkeit des Rohproteïns nicht bewirken. Allerdings wurden bei den Fütterungsversuchen für die landwirthschaftliche Praxis keine so geringen Futtermengen verwendet. Es wäre nicht ausgeschlossen, dass die Darmbakterien ungefähr gleichbleibende Mengen Stickstoff bei nur quantitativ verschiedenen Futtermengen, der Resorption entzögen, demnach relativ mehr Stickstoff bei geringerer Proteïnzufuhr für sich verbrauchten.

Hungerperiode. Während der 10tägigen Hungerzeit schied das Thier regelmässig Harn und Koth, letzteren in täglich abnehmender Menge aus. Der Trockengehalt des Kothes war vermehrt. Ueber den Stickstoffgehalt des Harns und sein abnormes Verhalten ist oben berichtet. Ich habe in der Literatur keinen analogen Fall finden können. Dass vor dem ersten Hungertage Constanz des Harnstickstoffs bestand, zeigt die Tabelle (p. 42, 43). Der Umstand, dass sich das Thier schon vor der Carenz im Zustande der Unterernährung befand, macht den Befund in den ersten Carenztagen noch auffallender.

Die anfänglich erhöhte Ammoniakausscheidung fällt während des Hungerns ziemlich gleichmässig ab. Eine relative Steigerung, wie sie v. Noorden erwähnt, ist nicht zu constatiren. $NH_3 : N$ verhält sich in der Vorperiode wie 1 : 11,9, am letzten Hungertage wie 1 : 21,2; demnach ist das Ammoniak in diesem Versuche auch relativ vermindert. Aceton, Acetessigsäure oder Eiweiss konnte während des Hungers im Harn nicht nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich beim Ausschütteln des mit Acid. hydroch. crud. und Ferrichlorid versetzten Harnes mit Chloroform stets sehr deutliche Indicanreaction, wenn auch die Blaufärbung in den letzten Hungertagen weniger intensiv erschien. Die Reaction des Harns, Anfangs alkalisch (wie normal) wurde amphoter, aber nie deutlich sauer. Während in der Vorperiode im Durchschnitt $^2/_5$ des aufgenommenen Wassers im Harn erschienen, betrug im Hunger die Harnmenge das Doppelte der aufgenommenen Wassermenge.

Fieberperiode 4.—10. X. 1 Stunde vor der Injection von 5 ccm des Rotzgiftes erhielt das Thier seine erste Ration nach dem Hungern, bestehend in etwa 70 g Baumwollsamenmehl und etwa 200 Heu. Der Rest wurde nach und nach gereicht, so dass das Thier 150 g Baumwollsamenmehl und 400 g Heu verzehrte. Im Tränkwasser waren 75 g Milchzucker gelöst und wurden restlos wie das Futter aufgenommen. Die alle 2 Stunden (auch Nachts) festgestellte Temperatur ergab den in der Curve (p. 26) verzeichneten Befund.

Die subcutane Infusion am 6. X. wurde unter antiseptischen Cautelen am stehenden Thier im Zwangsstalle unter die Haut in der Gegend des 1. Lendenwirbels mit nach dem Bauche gerichteter flacher Canüle vorgenommen (75 g Milchzucker in 750 Wasser gelöst). Die Bestimmung des Zuckers im Urin geschah im Polarisationsapparate.

Die Erhebung der Temperatur am 7. X bringen wir mit der Infusion nicht in Zusammenhang. Am 10. X zeigte sich eine letzte Steigerung der Temperatur bis 40,1°, mit der eine beträchtliche Vermehrung des Harnstickstoffes, Ammoniaks und Phosphorsäure einherging.

Ausnützung der Nahrung:

Fieberperiode 4.—10. X.

Stickstoff der Nahrung	9,9 g		
" im Koth	1,13 "		
Resorbirt N	= 8,77 g	=	88,5 Proc.

Nachperiode 11.—13. X.

Stickstoff der Nahrung	10,7 g		
" im Koth	6,19 "		
Resorbirt N	= 4,51 g	=	42,1 Proc.

Die hier angegebenen, direct aus den Analysen der betreffenden Tage berechneten Zahlen für die Resorption im Fieber und in der Nachperiode ergeben eine sehr inadäquate Vorstellung von den thatsächlichen Vorgängen, weil der an den betreffenden Tagen der Fieberperiode entleerte Koth nicht ausschliesslich dieser Zeit, sondern zum Theil noch der vorauf gehenden Hungerperiode entstammt.

Während des Hungers hatte das Thier seinen langen Darm noch möglichst gefüllt erhalten, aber doch täglich, wenn auch abnehmende Mengen seines Inhaltes verloren. Nach erneuter Nahrungszufuhr am 4. X. bleibt der neu gebildete Koth zunächst zum grossen Theil im Darm zurück, um erst nach wieder erfolgter normaler Anfüllung desselben entleert zu werden. Erst nach 7 Tagen werden wieder normale Kothmengen entleert. An den ersten Fütterungstagen erscheint noch Hungerkoth in grösserer Menge als zuvor, wohl deshalb, weil durch die Nahrungsaufnahme die Peristaltik vermehrt wurde. Der Procentgehalt an Stickstoff steigt erst vom 3. Tage

Tabelle I

Datum	Gewicht	Futtermittel	Einnahmen: Darin N	Einnahmen: Darin P_2O_5	Einnahmen: Trankwasser	Harn: Menge	Harn: Sp. G.
15. IX. 1900		450 g Hafer 250 g Heu	10,09	5,017	1000		
19.		dto.	10,09	5,017	1000	350	1020
20.	39,9 kg	dto.	10,09	5,017	1000	300	1020
21.		dto.	10,09	5,017	1000	460	1034
22.		dto.	10,09	5,017	1000	450	1035
23.		dto.	10,09	5,017	900	430	1038
		tägl. Durchschnitt	10,09	5,017	980	398	1029
24.	39,8 kg				200	420	1028
25.					400	330	1024
26.					—	430	1020
27.					400	195	1031
28.		Hungerperiode			150	320	1022
29.					100	320	1021
30.					—	270	1024
1. X.					50	290	1022
2.					50	265	1025
3.					150	260	1028
			Summa		1470	3100	
			tägl. Durchschnitt		147,0	310	1024
4.	34,3 kg	400 g Hafer, 150 g Baumwollsaatmehl, 75 g Milchzucker	16,8	7,46	750	465	1015
5.		10 g Hafer, 5 g Bws., 37 g Milchzucker	0,5	—	270	500	1026
6.		46 g Hafer, 79 g Bws., 75 g Zucker subcutan	6,3	2,45	—	550	1049
7.		100 g Hafer, 50 g Zucker, 100 g Baumwollsamenmehl	8,7	3,5	250	330	1040
8.		100 g Hafer, 200 g Baumwollsamenmehl, 150 g Zucker	15,8	6,0	750	300	1025
9.	31,8 kg	500 g Hafer, 250 g Heu	10,7	5,5	1500	200	1025
10.		dto.	10,7	5,5	1100	700	1020
		Summa	69,5	30,41	4620	3045	
		tägl. Durchschnitt	9,9	4,34	660	435	1029
11.		500 g Hafer 250 g Heu	10,7	5,5	1500	825	1015
12.		dto.	10,7	5,5	1000	560	1017
13.	35,3 kg	dto.	10,7	5,5	1000	315	1025
		Summa	32,1	16,6	3500	1700	
		tägl. Durchschnitt	10,7	5,5	1170	570	1019

Versuch 3.

Ausgaben								Bilanz		Bemerkungen
Harn				Koth						
NH_3	N	P_2O_5	P_2O_5:N	N Proc.	N g	P_2O_5%	P_2O_5 g	N	P_2O_5	
0,478	6,026	unwägbar						— 0,5		Vom 15.—19. Sept. gleichmässige Vorfütterung. Koth vom 19. bis 23. IX. als Durchschnittsprob. analysirt.
0,606	6,580			1,847	23,25	2,063	25,890	— 1,1	— 0,79	
0,653	7,105							— 1,6		
0,544	7,140							— 1,6		
0,547	7,045							— 1,5		
0,566	6,779				4,60		5,178	— 1,3	— 0,16	
0,731	9,125	unwägb.		2,412	3,032	1,952	2,262			
0,512	8,096	0,0207	1 : 386	1,865	1,462	1,552	1,216			
0,489	7,560	0,235	1 : 32	1,918	1,081	1,184	0,682			
0,537	7,308	1,180	1 : 6,2	1,904	0,678	1,231	0,445			Der Urin zeigte während der ganzen Hungerperiode deutlich, gegen Ende an Intensität etwas abnehmende Indikanreaction enthielt nie Albumen, keine Reduction
0,595	7,140	1,658	1 : 4,3	2,224	0,794					
0,382	5,888	1,910	1 : 3,1	1,848	0,586	1,043	0,330			
0,344	5,723	2,583	1 : 2,2	2,200	0,381					
0,327	5,667	2,812	1 : 2,0	2,153	0,391	1,143	0,208			
0,274	5,320	2,789	1 : 1,9							
0,246	**5,320**	**2,824**	1 : 1,9	2,730	**0,321**	1,270	**0,149**			
4,437	67,147	16,012			9,09		5,928			
0,444	6,715	1,601		2,139	0,969	1,339	0,593			
0,205	4,124	2,583	1 : 1,6	2,170	1,020	1,217	0,576	+ 11,66	+ 4,3	Injection von 5 ccm Toxin
0,428	7,924	4,428	1 : 1,8	2,450	1,730	2,448	1,714	— 9,15	— 6,14	Um 6½ N.p.m. erhält das Thier 75 g Milchzucker in 750 aq. subcutan.
0,340	6,222	3,029	1 : 2,0	2,930	1,406	3,931	1,886	— 1,33	— 2,47	
0,070	5,040	1,530	1 : 3,3	4,267	0,397			+ 3,26	+ 1,6	
0,139	6,166	1,643	1 : 3,8	4,129	1,243	3,677	1,108	+ 8,4	+ 3,25	
0,119	4,788	0,363	1 : 13,2	3,300	0,638	1,961	0,379	+ 5,27	+ 4,8	
0,539	10,388	2,100	1 : 4,9	3,130	1,969	1,592	1,001	— 1,66	+ 2,4	
1,343	44,652	15,676			8,403		7,490	+ 16,45	+ 7,74	
0,263	**6,379**	2,239		3,197	1,200	2,573	1,070	+ 2,35	+ 1,11	
0,477	9,558	1,435	1 : 6,7							
	6,914	0,931	1 : 7,4	2,940	18,569	1,964	12,387	— 9,75	+ 1,43	
	6,780	0,319	1 : 21,2							
	23,252	2,685			18,569		12,387	— 9,75	+ 1,43	
	7,760	0,895		2,940	6,19	1,964	4,129	— 3,25	+ 0,48	

ab bedeutend als Zeichen dafür, dass nicht mehr reiner Hungerkoth, sondern mit den Resten inzwischen aufgenommener Nahrung vermengter entleert wurde. An den letzten Fiebertagen mag auch bereits der Koth ganz von der Fiebernahrung stammen, aber er entspricht sicher nur einem Theil der nicht resorbirten Nahrung, während der andere, bedeutendere Theil erst vom 11. X. ab in den wieder ungefähr normal grossen Kothmengen ausgeschieden wird. Im Koth der Nachperiode (11.—13. X.) ist der Stickstoffgehalt abnorm hoch, wiederum ein Anhaltspunkt für seine partielle Provenienz von der Nahrung im Fieber.

Vom 4.—8. X. werden 5,8 g N in Koth ausgeschieden. Nach den Resultaten landwirthschaftlicher Fütterungsversuche wären 9,80 g N zu erwarten gewesen. Somit sind mindestens 4 g Stickstoff in diesen Tagen unresorbirt im Darm zurückgehalten worden, wobei noch von der wahrscheinlichen Depression der Resorption durch den gereichten Zucker ganz abgesehen ist. In den folgenden 5 Tagen werden 21,18 g Stickstoff = 4,24 g täglich entleert. Bei günstiger Ausnutzung wären (unter der Voraussetzung gleichartiger Vorfütterung) 3,05 g N zu erwarten gewesen oder bei gleichmässiger Vertheilung der vorher retinirten 4 g N auf die einzelnen Tage: 3,85 g N im Koth. Bezieht man aber die vom 9.—13. X. ausgeschieden Mengen auf die in der Vorperiode ausgeschiedene Menge von Stickstoff, so stehen die 4,24 g thatsächlich ausgeschiedenen Stickstoffes 4,8 g berechneten gegenüber. Die Nachperiode würde demnach günstigere Resorptionsverhältnisse bieten als die Vorperiode.

Geht man von der Annahme aus, dass der gesammte, vom 7. X. als dem ersten Tage mit hohem procentualen N-Gehalte des Kothes ab bis zum 13. X. entleerte Koth den Fiebertagen zugerechnet werden muss, so berechnen sich 22,81 g N, oder 3,26 g Kothstickstoff täglich, was einer Resorption von etwa 67 Proc. entspricht.

Auch der Stickstoffumsatz im Fieber und in der Nachperiode ist schwierig zu übersehen, weil die Werthe für den Koth nicht leicht richtig zu beurtheilen sind.

Nehmen wir nach den Erörterungen über die Resorption der Nahrung die im Kothe vom 7. X.—13. X. entleerte Menge Stickstoff als der Fieberperiode zugehörend an (eine sicher nicht zu knappe Annahme), so berechnet sich für den Stickstoffumsatz im Fieber:

Stickstoff der Nahrung	9,9 g
Stickstoff im Koth	3,3 „
Resorbirter Stickstoff	6,6 g
Stickstoff im Harn	6,4 „
Stickstoffumsatz	+ 0,2 g

Dieser „Ansatz" ist sehr gering. Wir sind geneigt, auf die niedrigen Stickstoffzahlen im Harn grösseren Werth zu legen, als auf die hypothetische Zahl für den Koth, und daraus auf einen höheren Ansazt zu schliessen, als wir oben berechneten. Für die Nachperiode können wir keine Bilanz aufstellen, da sie zu kurz ist, um normale Werthe für den Koth geben zu können.

Ammoniakausscheidung.

Um die Ammoniakausscheidung im Fieber zu controliren, wurden in Versuch 2 und 3 Bestimmungen derselben nach der Schlösing-schen Methode vorgenommen. Es konnte keine Erhöhung constatirt werden, in Versuch 3 sogar eher eine Verminderung der Ausscheidung. Bekanntlich kann aber die Ammoniakmenge des Harns beim Pflanzenfresser nicht als Maassstab der Säurebildung im Organismus angesehen werden, da die letztere vorwiegend an fixe Alkalien gebunden im Urin ausgeschieden werden. Immerhin wäre es a priori möglich gewesen, dass der durch den Hunger an Alkali verarmte Körper im folgenden Fieber das Ammoniak zur Bindung etwa mehr producirter Säure verwenden würde, was aber nicht der Fall war. (Ueber die NH_3-Ausscheidung im Hunger vgl. oben.)

Bezüglich der verwendeten Methodik des Stoffwechselversuches am Schaf sei bemerkt, dass dieselbe sich genau an die an den Landwirthschaftlichen Versuchstationen seit vielen Jahren geübten Regeln hielt. Das Thier stand in einem Henneberg'schen Zwangsstalle und trug Kothbeutel und Harntrichter. Bei entsprechender Behandlung ist ein quantitatives Auffangen der Excrete, sowie genaues Zuführen der Nahrung u. s. w. garantirt. Die Kothbeutel werden täglich gewechselt, genau $^1/_{10}$ des Kothes in einer weithalsigen Glasflasche mit Chloroform conservirt und solche Durchschnittsproben von je 5 Tagen, wenn nicht besondere Zwecke die Untersuchung des Kothes einzelner Tage erfordern, in derselben Flasche gesammelt. Die weitere Trocknung u. s. w. wurde nach den üblichen Methoden vorgenommen Die Futtermittel wurden nach den an den Versuchsstationen üblichen Methoden untersucht. Wir hatten uns hierbei der gütigen Hülfe des Herrn Prof. Dietrich-Marburg in der dankenswerthesten Weise zu erfreuen.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, die Phosphorsäure stets gewichtsanalytisch bestimmt, da sich die übliche Urantitration als ungeeignet für den Harn erwies. Stets wurden Doppelbestimmungen, in den Fällen, wo die Resultate auffällige Werthe ergaben, 3 oder 4 Analysen vorgenommen. Die Verbrennung der Substanz zur P_2O_5-Bestimmung wurde im Kjeldahlkolben nach der Naumann'schen Methode vorgenommen. Die Molybdän- und Magnesiafällung sowie das Glühen der $Mg_2P_2O_7$ geschah mit den nöthigen Cautelen (Ztschr. f. analyt. Chem. Bd. 33, pag. 362). Die Differenzen der Wägungen der einzelnen Centralbestimmungen betrugen nur selten mehr als 0,0005 auf 0,04 g $Mg_2P_2O_7$.[1])

Die Ammoniakbestimmungen wurden nach Schlösing mit 100 ccm Harn und 25 ccm $^1/_5$ N H_2SO_4 vorgenommen. Die Glocken blieben bei gleichmässiger Temperatur stets 4×24 Stunden mit der Kalkmilch stehen. Die Differenzen ergaben höchstens 0,1 ccm $^1/_{10}$ N NaOH.

Analyse der Futtermittel.

Die Untersuchung der Futtermittel geschah an Durchschnittsproben eines Einkaufes, der möglichst für einen Versuch ausreichte. Das Futter wurde bei möglichst gleicher Temperatur und Luftfeuchtigkeit aufbewahrt.

Heu (lufttrocken). Proben vom	8. I. 1900	23. II. 1900	25. V. 1900	14. IX. 1900
Rohprotein	8,9 Proc.	9,5 Proc.	11,4 Proc.	9,0 Proc.
Reinprotein	7,7 "			
Fett	2,0 "			
Rohfaser	33,6 "			
N-freie Extractstoffe	44,1 "			
Asche	6,8 "			
Wasser	4,6 "			
P_2O_5			0,394 "	0,385 "

Hafer (lufttrocken). Proben vom	26. V. 1900	14. IX. 1900
Rohprotein	12,2 Proc.	11,0 Proc.
Reinprotein	11,3 "	
P_2O_5	0,955 "	1,000 "

1) In mehreren Fällen ergab die Analyse von 100—200 ccm des auf 1 Liter aufgefüllten Harns nur so minimale Trübungen nach Zusatz der Magnesiamischung, dass unter Berücksichtigung der Fehlerquellen der Niederschlag als „unwägbar" bezeichnet wurde, Vergl. Versuch 3 15. IX—24. IX, Versuch 4 30. I, 31. I 1901. In Versuch 4 wurden am 15., 18., 22., 24., 26., 28., 30., 31. I und 4. II Doppelbestimmungen der Phosphorsäure gemacht, ausserdem im Mischharn vom 16.—20., 21.—25., 26.—28. I, 29. I—4. II.

Kleie (lufttrocken). Proben vom 8. I. 1900

Rohprotein	17,9 Proc.
Reinprotein	12,6 „
Fett	3,3 „
Rohfaser	4,7 „
N-freie Extractstoffe	58,7 „
Asche	5,0 „
Wasser	10,3 „

Baumwollsamenmehl

Rohprotein	43,7 Proc.
Rohfett	14,7 „
P_2O_5	2,577 „

Zum Schluss spreche ich Herrn Prof. Dr. L. Krehl, dem ich die Anregung zu dieser Arbeit und die förderndste Unterstützung bei ihrer Abfassung verdanke, sowie Herrn Prof. Dr. E. Romberg für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir die Mittel der Medicinischen Poliklinik zur Verfügung stellte, meinen verbindlichsten Dank aus.

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Kenntniss des Phlorhizindiabetes.

Von

Dr. Otto Loewi,

Privatdocent und Assistent des Institutes.

I. Ueber den Einfluss der Applicationsweise des Phlorhizins auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Bereits v. Mering[1]) hat festgestellt, dass nach subcutaner Injection von Phlorhizin mehr Zucker ausgeschieden wird als nach Eingabe per os. Es schien geboten, den Versuch unter gleichzeitiger Controle des N-Umsatzes zu wiederholen, um zu prüfen, ob nicht der in Folge subcutaner Injection etwa eintretende grössere Eiweissumsatz die Differenz erkläre.

Versuch 1.

Weibl. Dogge, 17,67 kg schwer. Alle 24 Std. katheterisirt. Futter 500 g Fleisch. Wasser ad libitum.

Datum	Harnmenge	Spec. Gew.	N[2])	P_2O_5[3])	Zucker[4])	Bemerkungen	Gew. kg	Temperatur
1900. 14.I	290	1016	12,94	1,74			17,67	
15.	345	1012	14,67	1,80			17,80	
16.	480	1008	14,17	1,66			17,60	
17.	340	1007	14,45	1,70			17,70	38,4
18.	420	1011	14,50	1,64			17,65	38,6
19.	455	1015	15,01	1,68	18,72	3 × 2 g Phlorhizin per os	17,60	38,5
20.	480	1015	15,12	1,76	28,08		17,20	38,9
21.	300	1007	14,70	2,04	6,00		17,27	38,3
22.	320	1007	15,68	1,84			17,48	38,4
23.	380	1007	14,56	1,58			17,57	38,3
24.	500	1007	15,08	1,44			17,62	38,5
25.	500	1007	14,00	1,60			17,67	38,3
26.	470	1007	15,83	1,30			17,30	38,3
27.	830	1022	17,86	1,92	90,48	3 × 2 g Phlorhiz. subcutan	16,90	39,3
28.	490	1014	16,97	2,00	35,88		16,85	39,5
29.	315	1007	12,94	1,54			17,05	38,5
30.	400	1007	15,57	1,80			17,17	38,3
31.	390	1007	15,79	1,80			17,25	38,4

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. S. 431. 1890.
2) N nach Kjeldahl.
3) Uranlitration.
4) Polarisation vor und nach Vergährung.

Nach Darreichung des Phlorhizines per os ist die Stickstoffausscheidung im Harn nicht wesentlich gestiegen, wohl aber nach subcutaner Injection. Doch lehrt die folgende Berechnung, dass die vermehrte Zuckerausscheidung im letzteren Fall nicht allein durch den grösseren Eiweissumsatz bedingt ist.

Die Zuckerausscheidung betrug nach Eingabe per os 52,8 g, nach Injection per cutem 126,4 g. Die Stickstoffausfuhr stieg nach dem 1. Eingriff um höchstens 1 g, nach dem 2. um ca. 5 g.

Berechnen wir, dass aus 6,25 g Eiweiss entsprechend 1 g Harnstickstoff sich 6,5 g Zucker bilden können, d. i. die Menge, die sich ergiebt, wenn wir die unmögliche Annahme machen wollten, dass — abzüglich des Kohlenstoffs, der als Bestandtheil des Harnstoffs mit zur Ausscheidung gelangt — aller Kohlenstoff des Eiweisses in Zucker übergeht, so hätten wir nach subcutaner Injection $4 \times 6{,}5\ g = 26\ g$ Zucker mehr zu erwarten, als nach der ersten Phlorhizingabe, also in Summa 78,8 g.

Thatsächlich wurden aber ausgeschieden 126,4 g; also sind $126{,}4 - 78{,}8 = 47{,}6$ g mindestens nicht aus dem vermehrten Eiweisszerfall abzuleiten.

Auch der Glycogenvorrath des Thieres kann bei der zweiten Vergiftung nicht grösser angenommm werden als bei der ersten: die Ernährung war dieselbe geblieben wie bis dahin. Eher hätten wir Grund, in Folge der kurz vorher stattgehabten Glycogenentleerung bei der subcutanen Injection einen geringeren Stand desselben anzunehmen.

Wir müssen demnach für die grössere Intensität des Diabetes nach subcutaner Application des Giftes nach einem anderen Erklärungsmodus fahnden. Das nächstliegende wäre die Annahme einer unvollkommenen Resorption vom Darm aus. Diese Frage wurde bereits früher von Moritz u. Praussnitz[2]) untersucht. Sie fanden indess nach einer Gabe von 1 g per os kein unverändertes Phlorhizin im Koth. Ebenso berichtet Külz[3]), in verschiedenen Versuchen kein Phorhizin im Darm gefunden zu haben.

Da eine Spaltung des Phlorhizines im Darm stattfinden könnte und das wirksame in Wasser unlösliche Phloretin sich bei der Suche

1) S. a. v. Mering, Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 14. S. 405. 1888.
2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 27. S. 81. 1890.
3) Külz u. Wright, Ebenda. Bd. 27. S. 181. 1890.

nach Phlorhizin dem Nachweis entziehen könnte, wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch 2.

Foxterrier 12 kg schwer.

27. IV erhält 5 g Phlorhizin in Wasser aufgeschwemmt per Sonde.

29. IV. Fester Koth abgesetzt. Derselbe wird bei schwach essigsaurer Reaction unter Alkoholzusatz getrocknet, dann mit 96 Proc. Alkohol 3 mal heiss extrahirt. Das Extract wird mit Natriumcarbonat schwach alkalisirt und mit Wasser auf 100 ccm aufgefüllt; davon werden einem 15 kg schweren, männlichen Hund, der noch nicht zu Versuchen benutzt war, 30 ccm subcutan injicirt. Der in den nächsten 24 Stunden gelassene Harn, 295 ccm, enthält 6 Proc. Zucker. Controlversuche mit Extract aus normalem Koth verliefen negativ.

Das nicht injicirte Extract wird mit 5 proc. Schwefelsäure 2 Stunden am Rückflusskühler digerirt, das Filtrat wird neutralisirt, ergiebt minimale Reduction alkalischer Kupferlösung, ein Beweis, dass nur Spuren von unverändertem Phlorhizin im Koth waren. Der Filterrückstand bewirkt in H_2O aufgeschwemmt und einem Hund injicirt starke Glycosurie.

Der Versuch beweist, dass im Darm die Resorption des Phlorhizines keine vollständige ist, dass ferner eine Spaltung stattfindet, wobei ein schwer resorbirbares, diabetisch machendes Spaltungsproduct resultirt.

Um von andrer Seite zu zeigen, dass lediglich die Processe im Darm an der Minderausscheidung von Zucker nach Darreichung des Phlorhizins per os schuld sind, wurde folgender Versuch unternommen.

Versuch 3.

20. V. 1901. Weiblicher Dachshund 7,2 kg schwer. In leichter Aethernarkose wird eine Dünndarmschlinge hervorgeholt und in eine, peripher abgebundene kleine Mesenterialvene 0,006 g Phlorhizin in 1 ccm 1 proc. Natriumcarbonatlösung injicirt. Die Schlinge wird reponirt.

21. V. 1901. 600 ccm Harn entleert mit 1,1 Proc. = 6,6 g Glucose.

Das Ergebniss des Versuches lehrt, dass eine Phorhizinmenge, die nach anderweit gewonnenen Erfahrungen eben noch diabetisch macht, wirksam ist, wenn sie lediglich mit Umgehung des Darmes ins Blut gelangt. Die geringere Wirksamkeit des Giftes nach Eingabe per os wird also nicht durch Zerstörung oder Fixation in der Leber bedingt.

Nunmehr war festzustellen, ob zur Resorption gelangtes Phloretin schwächer wirkt als Phlorhizin. Eine diesbezügliche Angabe stammt bereits von v. Mering. Der folgende Versuch, der einen genaueren, quantitativen Vergleich zulässt, bestätigt sie.

Versuch 4.

Weiblicher Schäferhund 23,15 kg schwer.

Steht seit 20. V. unter constanter Phlorhizinwirkung. Alle 8 Stunden 1,5 g Phlorhizin und Fütterung mit 250 g Fleisch + 10 g Fett.

Datum 1901	No.	N	Zucker		D : N	Harnmenge	Wasser getrunken	Gew.	Bemerkungen
			Pol.[1])	Red.[2])					
23. V	1	9,74	25,74	30,9	2,7	50	420	23,15	
	2	9,18	29,64	34,6	3,2	200	360		
	3	8,68	28,86	30,2	3,3	175	330		
24. V	1	9,60	16,40	18,0	1,8	150	280	23,1	0,9 g Phloretin[3])
	2	8,2	30,40	30,9	3,7	170	370		

II. Ueber den Einfluss der Dosirung auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Die eben noch diabetisch machende Einzelgabe von subcutan injicirtem Phlorhizin liegt bei Hunden von 7—23 kg Gewicht zwischen 4 u. 6 mg. Steigt man, so erzielt man bei einer bestimmten Gabe eine Zuckerausscheidung, die sich unter sonst gleichen Bedingungen durch die Injection grösserer Phlorhizinmengen nicht weiter erhöhen lässt, wie das die folgenden Versuche zeigen.

---

1) Vor und nach Vergährung.

2) Nach Allihn.

3) Entsprechend 1,5 g Phlorhizin und statt dessen subcutan injicirt. Das Präparat hatte ich nach den Angaben von Stas dargestellt. Es zeigte dieselben Eigenschaften wie das von Moritz und Praussnitz (l. c.) nach derselben Vorschrift hergestellte.

Versuch 5.

Weiblicher Schäferhund 22,65 kg schwer.

Seit 4. VI. 1901 Hunger.

Seit 5. VI. 1901 alle 8 Stunden 1,5 g Phlorhizin subcutan und Abnahme des Harns mittelst Katheters.

Datum 1901	No.	N		Zucker		D : N	Wasser-aufnahme	Harn-menge	Phlor-hizin	Nahrg.	Gew.
		pro Periode	pro die	pro Per.	pro die						
9. VI	1	2,55		10,53		4,1	25	165	1,5	Hunger	22,65
	2	2,77	8,30	11,16	32,61	4,0	125	175	"	"	
	3	2,98		10,92		3,9	75	170	"	"	
10. VI	1	3,15		10,92		3,4	95	170	"	"	
	2	3,29	9,66	**10,53**	32,37	3,2	75	165	**2,5**	"	22,55
	3	3,22		**10,92**		3,3	85	190	**2,5**	"	

Versuch 6.

Derselbe Hund. Seit Ablauf des vorigen Versuches andauernd unter Phlorhizinwirkung stehend. Anordnung wie oben.

Datum 1901	No.	N		Zucker		D : N	Wasser-einfuhr	Harn-menge	Phlor-hizin g	Nahrg.	Gew.
		pro Periode	pro die	pro Per.	pro die						
22. VI	1	6,44	18,82	26,52	74,12	4,1	75	350	1,5	250 g Fleisch 10 g Fett	21,5
	2	5,54		23,42		4,4	450	300	"	250 g Fleisch + 400 g Fett	
	3	6,84		24,18		3,5	150	320	"	250 g Fleisch 10 g Fett	
23. VI	1	7,06	21,93	**24,18**	78,00	3,4	225	300	**2,5**	"	22,0
	2	6,69		**24,96**		3,8	210	315	"	"	
	3	8,18		**28,86**		3,6	295	425	"	"	

Versuch 7.

Derselbe Hund. Noch immer unter Phlorhizinwirkung. Anordnung wie oben.

Datum 1901	No.	N	Zucker	D : N	Wasser-einfuhr	Harn-menge	Phlor-hizin g	Nahrung	Gew.
25. VI	1	7,78	29,64	3,8	270	450	2,5	250 g Fleisch 10 g Fett	22,9
	2	8,90	31,20	3,5	250	450	"	"	
	3	8,31	30,47	3,7	250	430	"	"	
26. VI	1	7,81	**31,98**	4,1	200	425	**5**	"	22,45

Die Erhöhung der Phlorhizindose von 1,5 g auf 2,5 g und auf 5 g hat beim hungernden, wie bei dem mit 250 g Fleisch und 10 g Fett ernährten Thier die Zuckerausscheidung nicht gesteigert. Darnach sollte man annehmen, dass 1,5 g Phlorhizin die maximal vergiftende Dose für dieses Thier ist. Dass dem aber nicht so ist, beweist der Vergleich der beiden folgenden Versuche.

Versuch 8.

Dasselbe Thier. Anordnung wie oben.

Datum 1901	Nr.	N pro Periode	N pro die	Zucker pro Periode	Zucker pro die	D:N	Phlorhiz.	Nahrung	Wassereinfuhr +	Harnmenge —	Gewicht	Bemerkungen
17. VI.	1	5,84		20,26		3,4	1,5	250 g Fl	375	410	20,4	
	2	8,90	22,5	28,47	76,44	3,2	"	"	450	475		Koth
	3	7,76		27,69		3,6	"	"	150	410		
18. VI.	1	6,96		27,69		4,0	"	"	125	360	20,45	
	2	6,68	20,8	27,57	76,44	3,7	"	"	375	360		
	3	6,44		24,18		3,8	"	"	200	325		
19. VI.	1	6,82		24,96		3,7	"	"	75	320	20,8	
	2	6,82	20,46	22,82	70,60	3,3	"	"	200	325		
	3	6,82		22,82		3,3	"	"	200	325		Koth
20. VI.	1	13,78		31,98		2,3	"	500 g	375	620	20,95	
	2	21,65	51,45	37,44	104,52	1,7	"	500 "	500	940		
	3	16,02		35,10		2,2	"	500 "	250	735		
21. VI.	1	7,59		30,42		4,0	"	250 "	50	360	21,6	
	2	6,86	21,31	26,91	84,24	3,9	"	"	210	330		
	3	6,86		26,91		4,1	"	"				Koth

Besprechung des Versuches.

Als, wie aus der Tabelle des Versuches ersichtlich ist, am 20. VI die einzelne Fleischration verdoppelt wurde, stieg die Zuckerausscheidung zwar an, aber durchaus nicht entsprechend der Erhöhung der N-Ausfuhr als Maass des umgesetzten Eiweisses, wie sich das aus der Betrachtung des Verhältnisses D:N ergiebt.

War es auch nach dem Ausfall der Versuche 5—7 a priori unwahrscheinlich, dass durch eine Steigerung der Phlorhizindose sich mehr Zucker in den Harn treiben liesse, so machte ich doch den folgenden Controlversuch.

Versuch 9.

Dasselbe Thier. Anordnung wie oben.

Datum 1901	Nr.	N pro Periode	N pro die	Zucker pro Periode	Zucker pro die	D:N	Phlorhiz.	Nahrung	Wassereinfuhr	Harnmenge	Gewicht	Bemerkungen
23. VI.[1])	1	7,06		24,18		3,4	2,5	250 g Fl.	225	300	22,0	
	2	6,69	21,93	24,96	78,0	3,8	"	"	210	315		
	3	8,18		28,86		3,6	"	"	295	425		
24. VI.	1	**14,95**		**42,12**		**2,9**	**5**	**500 g**	725	750	22,2	Koth
	2	**12,23**	53,43	**51,48**	136,89	**2,3**	**5**	**500 "**	500	1100		
	3	**16,25**		**43,29**		**2,6**	**2,5**	**500 "**	250	890		
25. VI.[1])	1	7,78		29,64		3,8	2,5	250 g Fl.	270	450	22,9	
	2	8,90	24,99	31,20	91,26	3,5	"	"	250	450		
	3	8,31		30,42		3,7	"	"	250	430		

In diesem Versuch wurde bei Ernährung mit 500 g Fleisch und gleichzeitiger Steigerung der Phlorhizindose 30 g Zucker mehr ausgeschieden als im vorigen Versuch (8) bei derselben Nahrung und jener Phlorhizingabe, die bei 250 g Fleisch maximal wirksam war. Dabei war die N-Ausscheidung beidemale annähernd gleich (51,4 gegen 53,4), sodass dass D:N, nicht unter 2,3 (gegen 1,7 in Versuch 8) herabging und es scheint fraglich, ob nicht bei weiterer Steigerung der Dose noch mehr Zucker erschienen und das Verhältniss 3,8 erreicht worden wäre.

Aus dem Ausfall des Versuches ergiebt sich der für Theorie und Praxis der Phlorhizinwirkung wichtige Schluss, dass ein totaler Diabetes nur dann eintritt, wenn mit Erhöhung der zur Zuckerbildung verwandten Zufuhr, auch die Phlorhizindose gesteigert wird. Mit andern Worten: Mit einer bestimmten Dose vergiftet man nur für eine gewisse Menge zuckerliefernder Nahrung, nicht total.

III. Ueber den Einfluss der Körperwärme auf die Grösse der Zuckerausscheidung.

Da sich Temperaturerhöhungen bei einer andauernden Injectionsreihe kaum vermeiden lassen, schien es mir zweckmässig, einen Versuch unter genauer Controle dieses Factors auszuführen.

1) Die Werthe dieses Tages sind übersichtshalber noch einmal mitgetheilt.

Versuch 10.

Weibl. Dogge. 500 g Fleisch, 250 ccm H_2O.

No.	Datum 1900	Menge	s. G.	N.	P_2O_5	Glucose		Phlorhiz.	Temp.	D : N
						Pol.	Allihn			
1	13. I									
2	14.	450	1017	14,4	1,9				38,3	
3	15.	370	1017	15,7	1,9				38.6	
4	16.	355	1017	15,8	1,96				38,5	
5	17.	340	1017	15,5	1,94				38,4	
6	18.	330	1017	15,3	1,94				38,4	
7	19.	700	1044	16,9	1,88	67,1	68,3	4,5	40,2	4,0
8	20.	730	1044	20,2	2,0	78,2	80,1	"	39,3	3,9
9	21.	780	1057	23,8	2,47	75.0	76,5	"	38,7	3,1
10	22.	690	1054	22,4	2,5	76,2	80,2	"	39,0	3,5
11	23.	700	1051	21,3	2,3	74,1	76,3	"	39,0	3,5
12	24.	600	1045	19,9	2,3	60,0	64,0	"	39,0	3,1
13	25.	610	1044	19,0	2,3	58,1	63,0	"	38,5	3,1
14	26.	600	1040	18,7	2,2	61,3	63,3	"	39,3	3,3
15	27.	625	1042	18,2	1,8	76,0	78,1	9,0	39,6	4.0
16	28.	690	1054	22,5	2,5	77,2		9,0	40,2	3,4
17	29.	620	1048	21,0	2,2	72,2			39,0	3,4
18	30.	520	1030	21,6		18,0				
19	31.	350	1020							

Eine gesetzmässige Abhängigkeit der Grösse der Zuckerausscheidung von den Temperaturschwankungen ist nicht erkennbar.[1])

IV. Ergebnisse.

1. Der Unterschied in der Intensität der Phlorhizinglycosurie nach innerer und subcutaner Anwendung des Giftes ist durch Nichtresorption eines Theiles des Giftes bez. dessen wirksamer Spaltungsproducte im Darmcanal bedingt.

2. Die Phlorhizindose, durch deren Steigerung bei bestimmter Ernährung eine Erhöhung der Zuckerausfuhr nicht mehr bewirkt wird, vergiftet nicht maximal; vielmehr ist hierzu bei steigender Zufuhr von zuckerbildendem Material eine Erhöhung der Phlorhizindose nöthig.

3. Aenderung der Eigentemperatur ist ohne wesentlichen Einfluss auf die Grösse der Phlorhizinglycosurie.

1) Nebelthau (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 46. S. 385. 1901) findet auch keinen merklichen Einfluss des Fiebers auf die Zuckerausscheidung nach Pankreasexstirpation.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber den Einfluss des Camphers auf die Grösse der Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes.

Ein Beitrag zur Lehre von der Herkunft der Glucuronsäure im Thierkörper.

Von

Dr. Otto Loewi,

Privatdocent und Assistent des Institutes.

I. Einleitung.

Die an die Entdeckung des Phlorhizindiabetes geknüpfte Hoffnung, in Art und Grösse der Zuckerbildung im Thierkörper Einblick zu erlangen, hat sich bisher nur zum geringsten Theil erfüllt. Der Grund hierfür mag darin liegen, dass wir erst in jüngster Zeit durch Untersuchungen von Cremer[1]) und von Lusk[2]) die Bedingungen kennen lernten, unter denen die Zuckerausscheidung phlorhizinbehandelter Thiere gleichmässig abläuft. Die von den genannten Forschern geübte Methodik schien mir für die Prüfung der Frage nach dem Zusammenhang von Zucker- und Glucuronsäurebildung anwendbar.

Unsre Kenntnisse über die Bildungsart der Glucuronsäure im thierischen Organismus sind sehr dürftig. Schmiedeberg u. Meyer[3]) hielten die Säure für ein Oxydationsproduct der Glucose, der sie chemisch nahe steht. Indess liegt ein Beweis für diese Annahme nicht vor. Aber wäre selbst nachgewiesen, dass nach Einfuhr eines Glucuronsäurepaarlings oder dessen Vorstufe die Glucuronsäure aus Glucose entsteht, so wäre daraus die Verallgemeinerung, dass

1) Cremer u. Ritter, Zeitschr. f. Biol. Bd. 29. S. 256. 1893.

2) Americ. journ. of physiol. V. T. S. 396. 1898.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 3. S. 422. 1879.

der Abbau der Glucose auch in der Norm auf diese Weise vor sich geht, keineswegs abzuleiten. Eine solche Annahme wäre sogar unwahrscheinlich. Es ist nämlich nicht einzusehen, wie bei der Oxydation der Glucose die Aldehydgruppe unverändert bleiben sollte, während die endständige Alkoholgruppe in Carboxyl übergeht. Dies wäre nach Emil Fischer[1]) nur dann möglich, wenn von vornherein die Aldehydgruppe des Zuckers durch Paarung festgelegt und so vor weiterer Oxydation geschützt wird. Deshalb nimmt Emil Fischer auch an, dass bei der Bildung gepaarter Glucuronsäuren die Paarung nicht mit der fertig gebildeten Säure sondern bereits mit der Glucose statthat, wobei deren Aldehydgruppe festgelegt wird. Als weitere Folge ergiebt sich dann, dass nur beim Vorhandensein eines Paarlings die Oxydation der Glucose über Glucuronsäure geht.

Jüngst hat nun Paul Mayer[2]) angegeben bei den verschiedensten Krankheiten gepaarte Glucuronsäuren z. T. in erheblichen, Mengen gefunden zu haben. Der Autor geht von der Hypothese, dass die Oxydation der Glucose über Glucuronsäure geht, als von einer feststehenden Thatsache aus und deutet seine Befunde so, dass der Glucuronsäure ausscheidende Organismus noch die Fähigkeit besitze, Glucose zu Glucuronsäure zu oxydiren, aber nicht mehr diese weiter zu verbrennen. Ersteres sei für den Organismus leichter als letzteres. Ueber das plötzliche Auftreten des Paarlings äussert sich der Autor nicht. Da aber nach allen vorliegenden Erfahrungen allein diese Bedingung für die Bildung von Glucuronsäure primär verantwortlich zu machen ist, müssen wir bis auf weiteres auch in den von P. Mayer mitgetheilten Fällen in dem, sei es durch Darmfäulniss oder sonstwie bewirkten Auftreten des Paarlings, nicht aber in herabgesetzter Oxydationskraft des Organismus den Grund für das Auftreten von Glucuronsäure suchen[3]).

An eine ganz andere Quelle der Glucuronsäure als an die Glucose dachte Schmiedeberg[4]) in einer späteren Arbeit. Er erhielt nämlich bei der Spaltung der Chondroitinschwefelsäure unter anderem eine Säure, die er als Glucuronsäure ansprechen zu dürfen

---

1) Ber. d. d. chem. Gesch. Bd. 24. S. 524. 1891.

2) Dtsch. med. Wchschr. Nr. 16, 17. 1901.

3) Anm. b. d. Corr. Blumenthal, Verhandlungen der physiol. Gesellsch. zu Berlin. Jahrg. 1900—1901. Nr. 14—17. 1. August 1901.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 28. S. 355. 1891.

glaubte, und erörterte die Möglichkeit, dass diese das Material für den Paarling des Camphers und andrer Stoffe abgebe. War es nicht leicht, sich vorzustellen, dass der gefässarme Knorpel in so intensiver Weise sich am Gesammtstoffwechsel betheilige, so war der von Oddi[1]) in Schmiedeberg's Laboratorium erbrachte Nachweis von Chondroitinschwefelsäure in der Leber einer solchen Auffassung um so günstiger.

Möglicherweise entsteht aber die Glucuronsäure noch auf ganz andere, bisher nicht berücksichtigte Weise, nämlich aus einem Theil des Eiweisses, der mit der Zuckerbildung gar nichts zu thun hat.

Bei dieser Sachlage bedarf die Anstellung von Versuchen zur Klärung dieser Frage keiner Rechtfertigung.

Nach folgendem Gedankengang schien mir eine Entscheidung, wenigstens in Bezug auf die erstangeführte Hypothese sich anbahnen zu lassen. Es gelingt, wie erwähnt, nach einer in der Hauptsache von Lusk ausgearbeiteten Methode, bei Hunden durch Phlorhizin, eine gleichmässige, hohe Zuckerausscheidung zu bewirken, die insofern eine totale zu nennen ist, als weder klinisch noch experimentell auf andrem Wege eine gleich hohe oder höhere Zuckerausscheidung beobachtet wird. Unter dieser und zwar nur unter dieser Voraussetzung, dass nämlich bei der maximalen Phlorhizinvergiftung keine Zuckervorstufe oder Zucker selbst im Körper verbraucht und deshalb nicht ausgeschieden wird, gilt die folgende Ueberlegung und Versuchsanordnung:

Führt man einem mit Phlorhizin entsprechend behandelten Thier einen Körper zu, der sich mit Glucuronsäure paart, so muss die Zuckerausscheidung um den zur Bildung der Glucuronsäure nöthigen Betrag fallen, sofern die Muttersubstanzen für Zucker und Glucuronsäure dieselben sind, bez. die Säure aus dem Zucker hervorgeht. Andernfalls wird die Grösse der Zuckerausscheidung durch Einführung eines Glucuronsäurebildners nicht beeinflusst werden.

Zunächst bedarf die Anwendung von Phlorhizin zur Entscheidung von Stoffwechselfragen der Rechtfertigung, da hiergegen wegen des angeblich pathologischen Verhaltens der phlorhizinbehandelten Thiere verschiedentlich Bedenken erhoben wurden.

Halsey[2]) beobachtete gelegentlich bei seinen hier im Laboratorium angestellten Versuchen Krämpfe. Gleichzeitig traten Abscesse

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33. S. 376. 1894.
2) Sitzungsber. der Ges. z. Bef. d. ges. Nat. Nr. 5. 1899.

auf, ein Vorkommniss, das auch Hartogh u. Schumm[1]) angeben. v. Kossa[2]) will regelmässig Nephritis mit Albuminurie beobachtet haben.

Selbstverständlich können die Ergebnisse von Untersuchungen an nephritischen, eiternden, in Krämpfen liegenden Thieren nur einen beschränkten Werth für die Beurtheilung physiologischer Vorgänge beanspruchen.

Ausser in Versuch 1, wo es zu Abscessbildung kam, habe ich nicht in einem einzigen Falle irgend eine der oben erwähnten Erscheinungen beobachtet und doch wurden die Thiere z. T. solange unterständiger Phlorhizinwirkung gehalten wie nie in Versuchen zuvor.

II. Versuchsanordnung.

Zur Injection diente eine 35 ccm fassende Glasspritze, die vor und nach Benutzung mit officineller Phenollösung öfters ausgespült wurde. Mit der Injection wurde erst begonnen, nachdem ich mich durch leichte Verschieblichkeit der Spitze darüber vergewissert hatte, dass die Spitze nicht in der Haut sondern im Unterhautzellgewebe sich befand. Dann und nur dann ging die Injection leicht und ohne Widerstand vor sich. Durch gleichzeitiges leichtes Massiren der Injectionsstelle wurde die Anhäufung der Injectionsflüssigkeit hintangehalten, die nach früher im Laboratorium gewonnenen Erfahrungen leicht zur Bildung von Abscessen führt. Die Injection ist unter diesen Umständen absolut schmerzlos. Schreien die Thiere, so ist dies auf den Einstich oder auf fehlerhaftes Injectionsverfahren zu beziehen.

Das Phlorhizin (Merck) wurde erst vor der Injection in 1 proc. Lösung von Natriumcarbonat und zwar 1 g in 20 ccm gelöst und nach Erwärmung auf 37° injicirt.

Die Injection wurde in 8stündigen Intervallen ausgeführt. Für jedes Thier wurde die Dose bestimmt, bei deren Steigerung eine Erhöhung der Zuckerausfuhr nicht mehr stattfand.

Eine gewisse Schwierigkeit bietet die Wahl geeigneter Körper, die sich mit Glucuronsäure paaren, da die meisten in grösseren Dosen, und um die Einfuhr solcher handelt es sich, wenn deutliche Ausschläge erzielt werden sollen, für den Organismus nicht indifferent sind und die Zuckerausscheidung aus Gründen beeinflussen können, die mit der Glucuronsäurebildung als solcher gar nichts zu thun zu haben brauchen.

Ich wählte den Campher, da die durch ihn gesetzte Schädigung gering ist und die Thiere sich leicht an ihn gewöhnen, sodass er

1) Ds. Arch. Bd. 45. S. 11. 1900.
2) Ztschr. f. Biol. Bd. 40. S. 324. 1900.

in grösseren Dosen gereicht werden kann. Er wurde, feinpulverisiert, in Düten aus japanischem Papier den Tieren eingeschoben. Der Koth roch fast nie nach dem Mittel. Die Resorption ist demnach eine sehr vollständige. Es ist unwahrscheinlich, dass sie lediglich nach Maassgabe seiner Flüchtigkeit stattfindet; ich möchte sie eher auf dieselbe Weise erklären, wie ich das jüngst für die Resorption des Anthracens gethan habe [1]), nämlich durch Lösung in den Darmepithelien.

Zu den Versuchen wurden Hündinnen benutzt, die nach Falck für das Katheterisiren vorbereitet waren. Die Thiere wurden in Käfigen gehalten, die eine peinliche Sammlung des Harns ermöglichten. Es wurde mit Wasser nachgespült.

Als Nahrung diente, wo nichts Besonderes bemerkt ist, gewiegtes Rindfleisch, dessen N-Gehalt nach Ausweis zahlreicher Analysen zwischen 3,2 + 3,4 Proc. schwankte.

Der Harn wurde alle 24 Stunden entnommen und auf ein bestimmtes Volum mit destillirtem Wasser aufgefüllt. Die in den Versuchen niedergelegten Zahlen für den Procentgehalt beziehen sich auf dieses.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, der Zucker in allen Versuchen durch Drehung vor und nach Vergährung bestimmt. In einem Versuch wurde daneben nach Fehling (genau entsprechend den Angaben von Huppert [2]), in einem anderen nach Lehmann [3]) titrirt, in mehreren schliesslich wurde die Wägungsmethode nach Allihn befolgt. Die Phosphorsäure wurde durch Titration mit Uranlösung ermittelt.

Sämmtliche Bestimmungen wurden mindestens doppelt ausgeführt.

Die Menge der ausgeschiedenen Camphoglucuronsäuren berechnete ich aus der Linksdrehung des Harns nach der Vergährung. Der Berechnung wurde das Drehungsvermögen der d Camphoglucuronsäure zu Grunde gelegt, was insofern willkürlich ist, als nach Schmiedeberg u. Meyer noch 2 andere Säuren nach Campherfütterung ausgeschieden werden, deren Drehungsvermögen nicht feststeht. Da es aber nicht auf eine exacte Bestimmung ankam, schien mir das Verfahren ausreichend.

Die Berechnung ist folgende: Da sich das Drehungsvermögen der Glucose (52,5) zu dem der d Camphoglucuronsäure (— 32,85) wie 1,6 : 1 verhält, entspricht ein Theilstrich der Saccharimeterscala 1,6 % d Camphoglucuronsäure.

Ferner bedarf es zur Bildung von 1 g Camphoglucuronsäure 0,54 g Glucuronsäure bez. 0,5 g Glucose.

---

1) Sitzgsber. d. Ges. z. Bef. d. ges. Nat. Nr. 7. 1901.

2) Analyse des Harns. 1898.

3) Arch. f. Hyg. Bd. 30. S. 267. 1898.

III. Versuche.

Versuch 1.

Weiblicher Schäferhund 17,0 kg schwer. 3 mal täglich 1,5 g Phlorhizin.

Futter: 500 g Fleisch, ad libitum Wasser.

Datum 1899	Harnmenge ccm	N g	Zucker % Pol.[1] vor Vergährg.	Zucker % Pol.[1] nach Vergährg.	Zucker absolut Pol.	Zucker absolut Red[2]	Linksdrehung berechnet auf g. Glucose	D : N[3]	P_2O_5	Campherdose	Gewicht
8. XI.	710	29,60	4,8	0,2	98,4	99,0		3,4	5,03		17,0
9.	830	24,32	4,5	0,2	93,8	98,9		3,9	4,61		16,8
10.	850	25,20	4,7	0,2	97,0	102,0		3,8	3,70		16,5
11.	790	24,01	4,3	0,2	89,2	94,4		3,8	3,61		16,65
12.	800	18,08	3,2	0,9	74.4	77,0	11,2	4,1	2,91	20 g	15,8
13.	890	18,80	1,1	1,3	47.8	54,0	17,6	2,6	2,36		15,65
14.	680	26,88	2,2	0,8	58,2	62,6	9,6	2.2	2,50	15 g	15,4
15.	750	20,96	3,3	0,2	68,8	66,6		3,3	2,12		15,3
16.	910	21,12	3,1	0,2	65,6	73,4		3,1	2,20		15,1

Besprechung des Versuchs.

Es wurde solange mit der Campherdarreichung gewartet, bis sich ein constantes Verhältniss zwischen Glucose- und Stickstoffausscheidung (D:N) eingestellt hatte. Eine Complication trat dadurch ein, dass die bis dahin sehr gleichmässige N-Ausscheidung durch die Campherdarreichung nicht unbeträchtlich vermindert wurde. Es handelt sich dabei nicht um eine Behinderung der Nahrungsresorption durch den Campher, da in beiläufig dieserhalb angestellten Untersuchungen selbst nach hohen Camphergaben eine N-Vermehrung im Koth nicht gefunden wurde. Auch für die Annahme einer Ausscheidungsverzögerung liegen keine Anhaltspunkte vor, erstlich ist die Harnmenge nicht geringer wie sonst, ferner findet keine Nachausscheidung von N statt.

Mit der N-Ausscheidung sinkt auch die des Zuckers, jedoch am 12. XI. trotz Auftretens von Glucuronsäure in geringerem Maasse als die des Stickstoffs, sodass D:N sogar etwas ansteigt (von 3,8

1) Der auf 2000 ccm aufgefüllten Tagesmenge.

2) Allihn.

3) In sämmtlichen Versuchen wird der Berechnung des Factors die durch Polarisation erhaltene Zuckermenge zu Grunde gelegt.

auf 4,1). An den nächsten Tagen freilich sinkt die Zuckerausscheidung, sodass D : N fällt. Bemerkenswerther Weise erreicht D : N aber auch nach dem Abklingen der Glucuronsäureausscheidung seine frühere Höhe nicht mehr, was der Fall sein musste, wenn das Absinken der Zuckerausscheidung nur durch die Glucuronsäurebildung veranlasst gewesen wäre; wir sind demnach gezwungen, in diesem Versuche eine von der Glucuronsäurebildung unabhängige Beeinflussung der Zuckerausscheidung durch Campher anzunehmen. Ob die Glucuronsäurebildung an der Zuckerverminderung betheiligt ist, lässt sich zwar in diesem Versuch nicht sicher ausschliessen, ist aber bis zu einem gewissen Grad unwahrscheinlich, da am ersten Tage trotz der gleichzeitigen, beträchtlichen Glucuronsäureausfuhr im Verhältniss zum Stickstoff sogar mehr Zucker im Harn auftrat, als vorher ohne Campher.

Versuch 2.

Weiblicher Schäferhund 21,0 kg schwer. Versuchsanordnung wie oben.

Datum 1899	N	Zucker % v. Vergährg.	Zucker % n. Vergährg.	Zucker absolut	Linksdr. entspr. g Glucose	D : N	P_2O_5	Gewicht	Nahrung	Temp.	Bemerkung
6.XII.	23,8	4,7	0,2	98,0		4,1	1,88	21,09	500 g Fl.	38,5	
7.	25,97	5,2	0,3	110,0		4,2	2,84	20,80	"		
8.	33,60	5,1	0,2	106,0		3,1	4,16	21,05	750 g Fl.		
9.	29,68	4,3	0,2	90,0		3,0	3,32	20,92	"		
10.	15,76	2,7	0,2	58,0	21,0	3,8	2,66	21,0	"		20g Campl
11.	31,08	2,7	1,5	84,0	8,0	2,7	3,62	20,92	"		
12.	32,65	3,0	0,7	74,0		2,2	3,04	20,74	"		
13.	—	—	—	—		—	—	—	"		Harn unvoll
14.	19,38	2,5	0,2	54,0		2,8	2,30	20,77	"		
15.	19,20	2,9	0,1	60,0		3,1	2,54	20,85	"		
16.	22,12	2,9	0,2	62,0		2,8	2,74	20,94	"		
17.	22,57	2,9	0,3	61,0		2,9	2,62	21,05	"	38,3	
18.	21,0	2,6	0,2	55,0		2,7	2,44	20,60	"	39,5	
19.	20,89	2,6	0,7	66,0	8,0	3,1	2,06	20,05	"	38,5	25g Campl
20.	25,37	1,3	1,9	64,0	28,0	2,6	2,30	20,55	"	38,8	
21.	34,80	3,1	0,2	66,0		1,9	2,75	20,55	"	38,4	
23.	28,77	3,0	0,3	66,0		2,3	2,82	20,50	"	39,0	
22.	25,46	2,7	0,2	58,0		2,3	—	20,52	"	38,8	

Besprechung des Versuchs.

Auch in diesem Versuch sank nach der ersten Campherdarreichung (10. XII.) der Stickstoff beträchtlich ab. Die Zuckerausscheidung verhält sich ähnlich wie in Versuch I d. h. sie sinkt

weniger als der Stickstoffausscheidung entspricht, sodass das Verhältniss D : N am ersten Tage ansteigt, um dann etwas abzusinken, deutlich erst am 3. Tage nach der Campherdarreichung. Am 2. Tage, an dem die grösste Glucuronsäuremenge ausgeschieden wurde, erreichte sowohl die absolute Zuckermenge wie die in Relation zum N ausgeschiedene annähernd denselben Stand wie früher. Und doch hätte, wie die folgende Berechnung lehrt, die Zuckerausscheidung an diesem Tage beträchtlich geringer sein müssen, falls Vicariiren mit der Glucuronsäure stattgefunden hätte.

Berechnung.

11. XII. Linksdrehung entspr. 1,5 — 0,2 = 1,3 Proc. Glucose
= 2,1 = Camphoglucuronsäure
bei einer Harnm. v. 2000 = 42 g =

Diese beanspruchen für ihre Bildung 21 g Glucose, die weniger ausgeschieden hätten werden müssen, statt dessen wurden nur 6 g weniger ausgeschieden als vorher.

Also auch dieser Versuch spricht gegen eine Beziehung zwischen Zucker- und Glucuronsäurebildung. Ganz eindeutig beweist dies aber der Erfolg der nächsten Camphergabe, die erst verabfolgt wurde, als sich D : N und die absoluten Ausscheidungen wieder mehrere Tage constant eingestellt hatten. Trotz einer Glucuronsäureausscheidung, die einer Zuckermenge von ca. 8 g entspricht, und trotz gleichbleibender Stickstoffzahl, steigt hier am ersten Tag (19. XII.) der Zucker um 10 g an, sodass auch das Verhältniss D : N ansteigt. Am nächsten Tag (20. XII.), an dem die ausgeschiedene Glucuronsäure einer Zuckermenge von ca. 28 g entspricht, hielt sich die Zuckerausscheidung auf derselben Höhe, D : N erreicht den früheren Werth wieder.

Hieraus scheint mit Sicherheit hervorzugehen, dass die Glucuronsäurebildung nichts mit der Zuckerbildung zu thun hat.

An den folgenden Tagen, an denen gar keine Glucuronsäure mehr erschien, sank D : N wieder ab. Dabei blieb jedoch die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers auf der bisherigen Höhe; das Sinken von D : N ist auf das Ansteigen des Stickstoffs zu beziehen.

Versuch 3.

Derselbe Hund. 500 g Fleisch. H_2O ad libitum.

No.	Datum 1900	Harnmenge	N	Zucker		P_2O_5	NP_2O_5	D : N	Phlorhizin pro die	Bemerkungen	Linksdrehung berechnet auf Glucose		Gewicht
				Polar.	Red.[1]						Proc.	absolut	
1	9. V	800	21,88	80,8		2,18	9,95	3,69	4,5				25,2
2	10.	850	24,23	86,3		2,75	8,64	3,56	"				25,3
3	11.	840	24,18	80,7		2,61	9,3	3,33	"				25,05
4	12.	780	18,87	66,3		2,41	7,87	3,5	"				—
5	13.	890	18,43	70,2		2,12	8,76	3,8	"				24,3
6	14.	700	19,10	68,6		2,35	7,96	3,6	"				24,0
7	15.	850	19,66	68,6		2,38	8,2	3,48	"				24,05
8	16.	710	19,60	70,2		2,10	9,3	3,6	"				23,7
9	17.	730	20,16	68,6		2,38	8,4	3,4	"				23,65
10	18.	730	19,77	72,5		2,23	9,0	3,66	"				23,53
11	19.	740	19,26	68,6		2,29	8,4	3,55	"				23,35
12	20.	760	19,66	69,4		2,03	9,85	3,52	7,5				23,20
13	21.	710	17,02	60,8	60,1	2,38	7,01	3,58	4,5				23,03
14	22.	790	19,49	64,7	61,0	1,96	9,75	3,32	"				23,0
15	23.	700	17,92	56,2	58,6	1,76	10,0	3,14	"				22,7
16	24.	650	16,70	55,4	56,7	1,86	8,8	3,31	"				22,57
17	25.	780	18,59	60,8	57,8	1,87	9,8	3,27	"				22,4
18	26.	610	16,18	53,8		2,00	8,9	3,32	"				22,42
19	27.	710	15,84	50,7		1,65	9,35	3,21	"		0,2		22,12
20	28.	810	**16,02**	**52,3**		2,38	6,7	**3,27**	"	15 g Campher	1,25 0,33	17,4 2,6	22,0
21	29.	750	**18,59**	**45,5**		2,10	8,86	2,44	"		0,2		21,8
22	30.	840	18,14	49,1		2,04	9,0	2,71	"				21,65
23	31.	790	15,73	50,7		1,76	8,72	3,23	"				21,55
24	1. VI	790	15,62	45,2		1,88	8,22	2,9	"				21,50
25	2.	850	15,90	56,2		1,61	9,94	3,53	"				21,6
26	3.	730	21,50	71,8		2,34	9,35	3,34	"				21,7
27	4.	910	21,81	66,9		2,08	10,4	3,07	"				22,07
28	5.	930	21,95	70,2		2,21	10,0	3,19	"				21,7
29	6.	770	—	—		—	—	—	—	Koth-beimischung			22,12
30	7.	850	16,30	50,7		1,99	8,15	3,11					21,80
31	8.	890	15,12	47,6		1,96	7,6	3,15					22,0
32	9.	690	17,64	56,9		1,77	9,8	3,23					21,27
33	10.	710	19,50	66,3		2,67	7,2	3,4			0,2		—
34	11.	720	**16,74**	**33,5**		2,08	7,96	**2,—**		20 g Campher	1,25 0,87	17,4 10,7	20,85
35	12.	850	16,02	40,7		1,96	8,0	2,54			0,2		20,6
36	13.	910	14,62	40,7		1,72	8,6	2,8					20,35
37	14.	720	12,66	42,9		1,67	7,47	3,38					20,15
38	15.	850	19,19	49,1		—		2,56					20,25
39	16.	770	18,14	50,7		—		2,8					19,90

1) Nach Lehmann; die Bestimmungen verdanke ich der Freundlichkeit von Dr. J. T. Halsey.

Besprechung des Versuchs.

Da verschiedentlich im Lauf der bisherigen Versuche das Verhältniss D : N nach Campherdarreichung abgesunken war, der Campher aber erst gereicht wurde, nachdem schon längere Zeit das Thier mit Phlorhizin vorbehandelt war, war zu prüfen, ob ev. eine Gewöhnung an Phlorhizin eintrete, oder ob der Campher das Sinken der Zuckerausscheidung veranlasse.

Deshalb wurde in diesem Versuch eine lange Vorreihe angestellt. Sie ergab, dass durch fortgesetzte Phlorhizinbehandlung eine Aenderung von D : N nicht zu erzielen ist.[1]) Stickstoff- und Zuckerausscheidung nehmen zwar mit der Zeit etwas ab, aber in demselben Verhältniss.

Das Ergebniss der ersten Campherfütterung schliesst sich dem in dem vorigen Versuch gewonnenen gleichsinnig an. Was allerdings den Effect der zweiten Campherfütterung betrifft, so lässt diese eine von der bisherigen abweichende Deutung zu. Es ist aber zu bedenken, dass durch den lange dauernden Versuch bereits derartige Ungleichmässigkeit in den Ausscheidungen sich zeigt, dass bindende Schlüsse nicht mehr zu ziehen sind.

Versuch 4.

Derselbe Hund wie in Versuch 1 und 3.

Seit 18. V. 1901. Abends Hunger.

19. V. 1901. 3 h 1. Injection von 1,5 g Phlorhizin, von da an regelmässig alle 8 Stunden.

Nahrung: alle 8 Stunden 250 g Fleisch, 10 g Fett, H_2O. (S. Tabelle.)

Datum 1901	Periode	N	Zucker: Pol.	Zucker: Sa. 2. Per.	Zucker: Red. n. Allihn	Linksdrehg.: n. Vergährg.	Linksdrehg.: ber. a. g Glucos.	D : N	Wassereinfuhr	Harnmenge	Gewicht	Bemerkungen
20. V.	3	6,55	31,98	66,30		—0,2		4,9	150	330	24,0	
21. V.	1	8,78	34,32			—0,1		3,9	235	330	23,6	
	2	8,82	34,32	68,64		—0,1		3,9	255	330		
	3	8,85	34,32			—0,2		3,9	50	340		
22. V.	1	9,07	34,32	64,74	37,6	—0,2		3,8	250	345	23,2	
	2	8,12	30,42		31,7	—0,2		3,7	275	340		
	3	11,06	46,80	84,24	43,9	—0,8	4,8	4,2	900	620		10 g Campher
23. V.	1	9,91	37,44		32,4	—1,0	6,4	3,7	—	420	23,15	
	2	9,74	25,74	55,38	30,9	—0,1		2,7	45	360		
	3	9,18	29,64		34,6	—0,2		3,3	200	330		

Der Verlauf des Versuches bestätigt schlagend das Ergebniss der bisherigen. Er ist insofern als der eleganteste zu bezeichnen,

1) Es gelingt übrigens auch nicht, wie mich zu diesem Zweck angestellte Versuche belehrten, durch wochenlang fortgesetzte Injection der eben noch Glycosurie hervorrufenden Gabe das Thier an Phlorhizin zu gewöhnen.

als jede grobe Schwankung des Stickstoffwechsels wegfällt. In der ersten Periode nach Campherzufuhr steigt der N-Umsatz, mit ihm die Zuckerausscheidung und zwar trotz des Auftretens von Camphoglucuronsäure entsprechend 4,8 g Zucker mehr als der N, sodass D:N den höchsten Werth der ganzen Reihe erreicht. In der nächsten Periode (23. V. 1) ist D:N eben so hoch, wie vor der Campherzufuhr, erst dann, als überhaupt keine Glucuronsäure mehr ausgeschieden wurde, sank das Verhältniss in der jedesmal beobachteten Weise ab.

Es lässt sich also unter der oben gemachten Einschränkung aus diesen Versuchen schliessen, dass weder die Muttersubstanzen für die Glucuronsäure dieselben sind wie für den Zucker, noch dass die Säure aus diesem selbst entsteht.

Ferner hat sich ergeben, dass Campher zu einem von der Glucuronsäurebildung unabhängigen Sinken der Zuckerausscheidung führt.

Im folgenden Versuch prüfte ich, ob es gelänge, durch dauernde, intensive Campherverglftung den Diabetes vielleicht ganz zu unterdrücken.

Versuch 5.

Männlicher Hund, 7,1 kg schwer, wird am ersten Versuchstag mit 3 g, von da an mit von Tag zu Tag um 2 g steigenden Dosen von Campher gefüttert.

29. X. 1900 erhält er 38 g Campher (20. Versuchstag).
30. X. 1900 " " 40 " " (21. ").
31. X. 1900 Harnmenge 670 ccm auf 1000 ccm aufgef.
Drehung vor Verg.: 4,8 Proc. Linksdr.
" nach Verg.: 4,6 Proc. Linksdr.

40 g Campher und Abends **0,3** g Phlorhizin subcut.

1. XI. 1900 Harnmenge 470 auf 500 ccm aufgef.
Drehung vor Verg.: 2,3 Proc. Linksdr.
" nach Verg.: **4,4** Proc. Linksdr.

daraus berechnet sich eine Glucoseausscheidung von **10,5** g.

Es wurde also trotz starker und lange dauernder Campherverglftung nach Einfuhr einer geringen Phlorhizinmenge eine reichliche Zuckerausscheidung erzielt.

Suchen wir uns über die Wirkungsart des Camphers bei Phlorhizindiabetes eine Vorstellung zu machen, so müssen wir in erster Linie an eine Beeinflussung der Niere denken, die nach der wohl bestgegründeten Anschauung der Angriffspunkt des Phlorhizins ist. Man hat ja auch bereits gefunden, dass bei experimentell erzeugter Nephritis (Chromsäure, Cantharidin) die Phlorhizinzuckerausscheidung

fällt. Bei diesen Vergiftungen handelt es sich um grob mechanische Läsion der Niere, die dabei auch für andere Stoffe weniger durchlässig wird. Dem Campher kommt im Gegensatz zu den genannten Giften eine anatomisch nachweisbare Wirkung auf die Niere nicht zu. Die Nieren zeigen weder makroskopisch noch mikroskopisch die geringste Veränderung, während des Lebens trat nie Albuminurie auf. Damit ist eine Nierenwirkung des Camphers natürlich nicht ausgeschlossen, sie braucht nur für unsre Methodik nicht nachweisbar zu sein. Jedenfalls beansprucht die Verfolgung der Campherwirkung ein besonderes Interesse, doch scheint es mir an Angriffspunkten für ihre experimentelle Verfolgung vorläufig zu fehlen.

Anhang.

a) Nach Blumenthal[1]) soll das Eiweiss, woraus beim Phlorhizindiabetes Zucker gebildet wird, besonders phosphorreich sein. Rumpf konnte diese Angabe nicht bestätigen, die nach den Untersuchungen in Voit's Laboratorium, wobei sich der Umsatz besonders phosphorreicher Gewebe an den Ausscheidungen nicht erkennen liess, von vornherein recht fragwürdig erschien. Auch meine Untersuchungen liefern keine Stütze für ihre Richtigkeit.

Bei den fleischgefütterten Hunden beträgt der Factor $N : P_2O_5$ im Harn 8,1.

In Versuch 1 beträgt der Factor im Mittel 7,7
" " 2 " " " " " 9,0
" " 3 schwankt der Factor zwischen 6,7 und 7,0.

b) Tabelle der in den einzelnen Versuchen für die Ausscheidung der Camphoglucuronsäure gefundene Werthe.

Versuch	Campher-einfuhr in g	Linksdrehung — Procent berechnet als Glucose	Linksdrehung — Procent berechnet als Campho-glucuronsäure	Campho-glucuron-säure absolut	Campho-glucuron-säure erwartet	Verhältniss der berechneten zur gefundenen Säure
1	35	0,8	1,28	76,8	84	92 Proc.
2a	20	0,9	1,44	57,6	48	120 "
b	25	1,1	1,76	70,4	60	117 "
3a	15	0,6	0,96	38,4	36	107 "
b	20	0,86	1,38	55,2	48	115 "
5	10	0,7	1,12	22,5	24	96 "

1) Dtsch. med. Wochenschr. 1899. S. 814.

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zur Frage nach der Bildung von Zucker aus Fett.

Von

Dr. Otto Loewi,

Privatdocent und Assistent des Institutes.

Minkowski[1]) fand bei fleischgefütterten und hungernden Hunden nach Exstirpation des Pankreas, dass auf 1 g Stickstoff im Harn, die 6,2 g zersetztem Eiweiss entsprechen, ca. 2,8 g Zucker ausgeschieden werden. Später fand Lusk[2]), dass mit Phlorhizin behandelte Hunde entsprechend 1 g N im Harn 3,75 g Zucker ausscheiden. Nun sind sowohl bei schwer diabetischen Menschen (Rumpf[3]), Rosenqvist[4]), Mohr[5]), Lüthje[6]), als auch bei phlorhizinvergifteten, fettgefütterten Hunden (Rumpf[7]) und seine Schüler)[8]) noch viel höhere Werthe für das Verhältniss D : N im Harn gefunden worden. Deshalb nahm man an, dass in diesen Fällen ausser Eiweiss auch Fett zur Zuckerbildung herangezogen werde. Bei dieser Sachlage scheint es geboten, die Grundlagen der Berechnung genau zu prüfen. Die Prüfung hat sich auf folgende Punkte zu erstrecken

1) ist der von Lusk aufgestellte Factor constant,

2) ist die Erhöhung des Factors unter allen Umständen durch Zuckermehrbildung bedingt oder kommt sie auch durch eine Retention von Stickstoff zustande d. h. ist die Stickstoffausfuhr ein zuverlässiges Maass des Eiweissumsatzes.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31. S. 85. 1893.

2) Americ. Journ. of Physiol. V. 1. 1898.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1899. S. 185.

4) Ebenda. 1899. S. 612.

5) Ebenda. 1901. Nr. 36.

6) Zeitschr. f. klin. Med. 1901.

7) Dtsch. med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.

8) Hartogh und Schumm, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45. S. 11. 1900.

Was zunächst die Berechnung der absoluten Grösse des Factors D:N angeht, so darf man, wie schon Cremer[1]) hervorhob, nicht den ganzen Harnstickstoff in Rechnung ziehen, da dieser lediglich zu ca. 85—90 Proc. aus dem allein für die Berechnung der Grösse des Eiweissumsatzes in Betracht kommenden Harnstoffstickstoff besteht, während die Bedeutung des Restes hiefür noch unsicher ist. Bei Berücksichtigung dieser Thatsache erhöht sich der Factor nicht unbeträchtlich. Sehen wir aber einmal hiervon ganz ab, so ist doch festzustellen, dass nach neueren Erfahrungen der von Lusk aufgestellte Factor keineswegs so constant ist, wie es Anfangs schien.

Zunächst beträgt er beim Kaninchen unter denselben Verhältnissen wie beim Hund nur 2,8[2]). Entweder ist also der Mechanismus des Phlorhizindiabetes beim Kaninchen ein andrer als beim Hund,

Tabelle.

Autor	Versuch	Anzahl Tage	N	D	D:N	Gewicht	Nahrung	Methode
Lusk[3])	1 (S. 395)	2 (7.—8. Juni)	16,3	61	3,75	24,1 kg	Hunger	Allihn
"	1 (S. 395)	1. 9. Juni	20,5	73,1	3,57	"	300 g Fl.	"
"	2 (S. 397)	3. (8-10 März)	18,2	65,3	3,6	21,4	Hunger	"
"	2 (S. 397)	5.(11-15.März)	18,3	69,3	3,8	18,7	300 g Fl.	"
"	3 (S. 399)	4(18.20.22.24)	11,9	45,4	3,9	25,8	"	"
"	5 (S. 402)	2 (24. 25. II)	13,8	47,6	3,45	12,8	Hunger	"
"	5 (S. 402)	1 (26. II)	21,8	74,9	3,55	"	500 g Fl.	"
"	6 (S. 403)		11,7—18,6	29,4-74	2,7-4,2[6])	36,7	Hunger	"
Cremer[4])	I (S. 105)	6 (2—7)	11,1	31,9	2,88	10,0	"	Lehmann
"	II (S. 106)	2 (3—4. 9 10)	6,5	21,1	3,1	4,8	"	"
"	III (S. 106)	3 (8—10)	8,3	35,1	4,2	14,0	"	"
"	IV (S. 106)	2 (2—3)	12,7	37,2	2,95	10,0	"	"
"	VI (S. 106)	2 (3—4)	7,4	23,7	3,24	5,5	"	"
"	VII[7]) (S. 106)	2 (2—3)	7,5	30,7	4,14	?	"	"
"	IX[8]) (S. 108)	2 (2—5)	6,5	26,2	4,0	15	"	"
"	V (S. 107)	2 (2—3)	13,7	45,9	3,4	"	"	"
Loewi[5])	I.	3 (2—4)	24,5	93	3,83	17	500 g Fl.	Polar.
"	II.	2 (3—4)	31,7	98	3,05	21,1	"	"
"	III.	4 (4—7)	19,1	68,8	3,6	25 kg ders Hd. schwer	"	"
"	IV.	3 (2—4)	12,6	46,3	3,7	17,15	Hunger	"

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 37. S. 59. 1899.
2) Ebenda. Bd. 36. S. 82. 1898.
3) Americ. journ. of physiology. Vol. I. S. 395. 1898.
4) Sitzgsber. d. Marb. Gesellsch. z. Bef. d. Ges. Nat. 1899. Nr. 5.
5) Ds. Arch. Bd. 47. 1901.
6) Der Hund schied Eiweiss aus.
7) S. II.
8) S. IV.

oder die Zuckerbildung folgt ganz anderen Gesetzen; bis diese Frage entschieden ist, ist es jedenfalls willkürlich, gerade den grösseren Factor einer Berechnung zu Grunde zu legen. Aber auch beim Hunde selbst unterliegt die Grösse des Factors nicht geringen Schwankungen, wie aus der Tabelle (S. 69) ersichtlich ist.

Eine Erklärung für die mitunter sogar bei demselben Thier zu verschiedenen Zeiten wechselnde Grösse des Factors steht aus und damit, wie mir scheint, auch die Berechtigung, einen beliebigen herauszugreifen und als Unterlage für weitere Schlüsse zu benutzen.

Gehen wir nun zur Prüfung der zweiten oben präcisirten Frage über! Bisher hat man stillschweigend angenommen, dass eine Erhöhung des Factors nur durch Zuckermehrbildung nicht aber durch Stickstoffretention, die ja denselben Erfolg haben muss, bedingt sei. Man hat vorausgesetzt, dass die Stickstoffausscheidung unter allen Umständen der Eiweisszersetzung parallel läuft. Andernfalls müsste man annehmen, dass nur der Theil des Eiweisses, der zu Kohlehydrat wird, zur Ausscheidung gelange, während ein andrer, stickstoffhaltiger, im Körper zurückbleibe. An diese Möglichkeit hat man wohl gedacht, sie aber a priori zurückgewiesen, da N nur in Form von Eiweiss retinirt werden könne. Demgegenüber sei an die Anschauung Pflügers von der Rolle des Eiweisses bei der Muskelarbeit erinnert, wobei ein Antheil desselben der Zersetzung anheimfalle, während ein stickstoffreicher zurückbleibe; die Annahme, dass Stickstoff unter allen Umständen nur in Form von Eiweiss zurückgehalten wird, ist eben so wenig bewiesen wie das Gegentheil.

Wir müssen uns davon lossagen, aus der Stickstoffausscheidung allein auf Ansatz bez. Zersetzung von „Eiweiss" schlechthin zu schliessen. Früher ging man hierin noch weiter und sah in der Stickstoffausscheidung einen Maassstab für Zersetzung von „Fleisch". Dass dies nicht angeht, haben Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Gicht ergeben, wobei das Körpergewicht mit der Stickstoffretention keineswegs ansteigt. Eine soeben erschienene Arbeit von Vogt[1]) brachte denn auch den Nachweis, dass die N-Retention bei der Gicht nicht von einer Phosphorretention begleitet ist. Dass aber der im Harn erscheinende Stickstoff auch nicht immer für die Zersetzung von „Eiweiss" charakteristisch ist, oder doch dafür, dass dies nun in allen seinen Theilen für den Körper unbrauchbar ge-

1) Dtschs. Arch. f. klin. Med. 1901.

worden ist, zeigt evident eine wichtige Untersuchung von Jacquet und Svenson[1]), die feststellten, dass nach Thyreoidea-Fütterung die Schwefelsäureausfuhr der Stickstoffausscheidung nicht parallel verläuft. Auch das Absinken des respiratorischen Quotienten unter 0,7 im chronischen Hunger beweist, dass ein Theil des zersetzten Eiweissmoleküles im Organismus zurückbleibt. In demselben Sinne scheint mir der Befund verwerthbar, wonach der respiratorische Quotient beim pankreaslosen Thier nicht absinkt.[2])

All diese Angaben beziehen sich auf das verschiedene Schicksal von Antheilen des Eiweissmoleküles unter mehr oder weniger pathologischen Verhältnissen. Ob auch in der Norm solche Retentionen vorkommen, ist ebenso schwer zu beweisen wie zu widerlegen. Sie brauchen sich an der Stickstoffbilanz nicht zu markiren, denn sie können einen stickstoffreichen Antheil des Eiweisses betreffen, das aus der Zersetzung von Körpersubstanz stammt. Da es in hohem Maasse unwahrscheinlich ist, dass dieses in loco gleich zu Endproducten abgebaut wird,[3]) müssen wir annehmen, dass es sich etwa wie circulirendes Eiweiss verhält. Mit der Möglichkeit, dass es als ganzes Molekül oder theilweise wieder an anderen Stellen Verwendung findet, müssen wir rechnen, seitdem Miescher[4]) die Stoffwanderung beim Lachs als physiologisches Vorkommniss nachgewiesen hat.

Dafür dass auch bei Menschen in der Norm[5]) Stickstoffansatz trotz gleichbleibender Zufuhr erfolgen kann, spricht folgende gelegentlich von mir gemachte Beobachtung: Ich brachte mich mit einer bestimmten Kost ins Stickstoffgleichgewicht. Als ich nun einen Theil des Kosteiweisses (Fleisch) durch eine dessen Stickstoffgehalt entsprechende Menge von andrem Eiweiss (Casein) ersetzte, hielt ich am ersten Tag 2 g Stickstoff zurück, am zweiten 1,5 g u. s. f. Erst am letzten Tag der fünftägigen Periode kam ich wieder ins N-Gleichgewicht. Dasselbe wiederholte sich, als ich wieder zum Fleisch zurückkehrte. Dass ein solches Verhalten übrigens nicht Regel ist, beweist eine grosse Reihe von Untersuchungen mit gleicher oder ähnlicher Anordnung, wobei diese Retention nicht beobachtet wurde.

Die Kontrolle des N-Stoffwechsels durch den der Salze wird wahrscheinlich in dieser Frage noch manche Aufklärung bringen.

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. Heft 5 u. 6. 1901.

2) Weintraud u. Laves, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 19. S. 269. 1894. Vgl. auch Minkowski, Ergebnisse der Pathologie. I. S. 69. 1896.

3) S. a. Friedrich Müller, Volkmann's Vorträge. Nr. 272. S. 17. 1900.

4) Arbeiten. Leipzig. 1897.

5) S. a. Jacquet u. Stähelin, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 46. 1901.

Nun war mir in einem anderwärts[1]) publicirten Versuch aufgefallen, dass bei einem phlorhizinvergifteten Thier während längerer Zeit bei starken Schwankungen in der N-Ausfuhr die absolute Grösse der Zuckerausfuhr sehr constant blieb, sodass sich der Gedanke, dass der N die Ursache der Schwankungen des Verhältnisses D : N sei, unwillkürlich aufdrängte. Diese Beobachtung veranlasste mich zur Aufnahme von Versuchen über den Einfluss von Fettfütterung auf die Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes, da Rumpf (l. c.) und seine Schüler in Untersuchungen über den gleichen Gegenstand ein enorm hohes Verhältniss zwischen D : N gefunden hatten, woraus sie, wie bereits erwähnt, den Schluss zogen, dass das Fett Material für die Zuckerbildung liefere. Es schien mir nun wünschenswerth, zu prüfen, ob nicht auch unter diesen Umständen eine Stickstoffretention vorliege, die das Ansteigen des Factors D : N erkläre. Die citirte Untersuchung lässt diese Möglichkeit nicht entscheiden, da sie nicht darüber belehrt, wieviel Zucker ohne Fettfütterung zur Ausscheidung gelangt wäre. Dazu kommt, dass die von Hartogh und Schumm benutzten Riesenhunde trotz Phlorhizines eine so winzige Ausscheidung von N zeigen, dass diese eigentlich mehr der Erklärung bedarf als die des Zuckers. Betreffs dieser scheint es mir übrigens sehr bedeutsam zu sein, dass sie trotz enormer Fettfütterung annähernd gerade so gross ist, wie die bei den viel kleineren Hungerhunden Lusks (s. vorige Tabelle).

Da, wie die beiden folgenden Schemata zeigen, eine Erhöhung des Factors D : N auf doppelte Art zu Stande kommen kann, muss man, um entscheiden zu können, ob Ansteigen der Zucker- oder Ab-

fall der Stickstoffausscheidung die Erhöhung des Factors bedingt, Verhältnisse setzen, unter denen man die Grösse der absoluten Ausscheidungen einigermaassen beherrschen kann. Aus diesem Grunde ordnete ich den Versuch so an, dass ich ein phlorhizinbehandeltes Thier erst bei constanter Fleischnahrung beliess, dann Fett zulegte. An dem Verhalten der N-Ausfuhr nach Fettzulage war dann zu sehen, ob Fett verbrannt oder umgesetzt wurde. Im Uebrigen war die Versuchsanordnung dieselbe wie die in den früheren Versuchen beschriebene.

---

5) Ds. Arch. Bd. 47. S. 62. 1901.

Versuch 1.

Jagdhund, 8,4 kg schwer.
3 mal täglich Phlorhizin.

Tag 1900	N.	Zucker		D : N	Phlorhizin g	Futter	Bemerkungen
		Pol.	Red.				
10. X.	21,84	65,5	68,3	3,0	3	250 Fl.	
11. "	16,85	42,1	43,9	2,5	3	Hunger	
12. "	15,88	51,3	53,1	3,2	3	"	
13. "	—	—	—	—	3	"	
14. "	24,22	64,0	65,6	2,6	3	250 Fl.	
15. "	25,97	56,9	59,8	2,2	3	"	
16. "	25,20	52,3	53,7	2,1	3	"	
17. "	21,99	39,8	43,4	1,8	3	"	
18. "	21,28	48,4	49,9	2,3	6	"	
19. "	21,91	48,8	52,7	2,2	6	"	
20. "	17,50	42,1	45,4	2,4	6	"	
21. "	21,84	64,4	66,8	2,9	5	"	+ 30 g Glucose
22. "	13,08	34,3	36,3	2,6	3	"	+ 125 g Fett
23. "	10,22	34,3	37,0	3,4	3	"	+ 150 g Fett
24. "	9,72	34,1	37,0	3,5	3	"	+ 200 g Fett
25. "	12,15	37,2	39,2	3,0	3	"	+ 150 g Fett

Der Einfluss der Fettzulage ist evident. Die Stickstoffausfuhr sinkt bei dem in starker Eiweisszersetzung begriffenen Thier fast auf die Hälfte ab. Es wurde also nach den gültigen Anschauungen reichlich „Eiweiss" gespart. Dass dem aber nicht so ist, scheint mir aus dem Verhalten der Zuckerausscheidung hervorzugehen. Sie sinkt unter dem Einfluss der Fettzulage zwar auch, aber in viel geringerm Maass als der N, sodass z. B. am letzten Tag bei 12,17 g N 37,29 D erschienen, während am Tag 17. bei 21,99 g N 39,8 g D erschienen, also bei Absinken des N bis fast auf die Hälfte ist an diesem Tag die Zuckerausscheidung fast auf ihrer früheren Höhe geblieben, sodass D : N von 1,8 auf 3,0 stieg.

Wäre „Eiweiss" gespart worden, dann hätte die Zuckerausscheidung in demselben Verhältniss wie die des N abnehmen müssen. Da dies aber nicht der Fall ist, so müssen wir die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass die sog. „Eiweissersparniss" durch Fett in der Hauptsache nur einen Bestandtheil des Eiweisses und zwar einen N-reichen betrifft. In diesem Fall wäre also der ausgeschiedene N kein Indicator für die Grösse des Eiweissumsatzes und die Erhöhung des Factors wäre nicht durch verminderte Zuckerbildung sondern durch N-Retention zu Stande gekommen.

Man könnte nun einwenden, dass der über das frühere Verhältniss hinaus ausgeschiedne Zucker nicht aus Eiweiss stammt, dessen einer Antheil zurückblieb, sondern aus zersetztem Fett.

Demgegenüber muss es aber als merkwürdig erscheinen, dass gerade soviel Zucker aus Fett stammen sollte, dass zufällig der frühere Zuckerstand annähernd erreicht wurde. Noch deutlicher geht dies aus den folgenden Versuchen hervor.

Versuch 2.

Weiblicher Schäferhund. 3 mal täglich 1,5 g Phlorhizin, am 23. VI. 3,5 g.

Nahrung: 3 mal täglich alle 8 Stunden 250 g Fleisch, 10 g Fett. Wasser ad libitum.

Harn alle 8 Stunden mittelst Katheters entnommen.

Datum 1901	Periode	N	Zucker[2]	D:N	Gewicht kg	Wasseraufnahme	Harnmenge	Bemerkungen
21. VI.	1	7,59	30,42	4,0	21,6	50	360	
	2[1]	6,86	26,91	3,9		210	330	
	3	6,86	26,91	3,9		210	330	
22. VI.	1	6,44	26,52	4,1	21,5	75	350	
	2	**5,54**	**23,42**	**4,4**		450	300	**+400 g Fett**
	3	6,84	24,18	3,5		150	320	
23. VI.	1	7,06	24,18	3,4	22,0	225	300	
	2	6,69	24,96	3,8		210	315	
	3	8,18	28,86	3,6		275	425	

Versuch 3.

Derselbe Hund wie oben. Dieselbe Versuchsanordnung.

Datum 1901	Periode	N	Zucker		D:N	Gewicht	Wasseraufnahme	Harnmenge	Bemerkungen
			Polar.	Red.[3]					
23. V.	1	9,91	35,8	32,4	3,6	23,15	—	420	
	2	9,74	25,7	30,9	2,7		50	360	
	3	9,18	29,6	34,6	3,1		200	330	
24. V.	1	8,68	28,9	30,2	3,3	23,10	175	330	
	2	9,60	16,4	18,0	1,9		50	280	Phloretin
	3	8,20	30,4	30,9	3,7		170	370	
25. V.	1[4]	**6,1**	**27,0**	**28,5**	**4,4**	23,4	250	360	**+370 g Fett**

In beiden Versuchen blieb trotz Sinkens der N-Ausfuhr nach Fettzulage die Zuckerausscheidung fast ebenso hoch wie vorher, sodass das Verhältniss D:N beide Male und entsprechend wie im Versuch 1 den höchsten Werth der ganzen Reihe erreichte. Wir

1) 2. u. 3. Periode gemeinsam analysirt.
2) Polarisation.
3) Allihn.
4) Der Versuch musste aus äusseren Gründen abgebrochen werden.

können deshalb ohne Künstelei nicht annehmen, dass aus Fett Zucker gebildet wurde. Ganz einwandfrei scheint mir dies aber der folgende Versuch darzuthun. Dabei liess ich einen Hund längere Zeit hungern und legte dann erst Fett zu. Dies bewirkt, wie bekannt, in diesem Fall keine N-Ersparniss, wird aber sicher von dem hungernden Organismus zersetzt. Entsteht nun bei der Fettzersetzung Zucker, so muss sich dies an der Ausscheidung deutlich zeigen.

Versuch 4.

Derselbe Hund. Dieselbe Versuchsanordnung.

Hunger.

Datum	P.	N		Z.		D : N	Gewicht	Bemerkungen
5. VI.	1	3,36		17,55		5,2		
	2	4,20	11,59	22,23	58,11	5,3	23,45	3 × 1,5 Phlorh.
	3	4,03		18,33		4,6		
6. VI.	1	3,75		17,55		4,6		
	2	3,36	10,47	14,04	45,63	4,1	22,95	"
	3	3,36		14,04		4,1		
7. VI.	1	4,06		16,77		4,2		
	2	3,72	11,35	15,99	47,97	4,2	22,65	"
	3	3,53		15,21		4,3		
8. VI.	1	3,49		14,43		4,1		"
	2	3,14	9,66	13,26	40,95	4,2	22,25	250 g Fett
	3	3,04		13,26		4,2		
9. VI.	1	2,55		10,53		4,1		
	2	2,77	8,30	11,16	32,61	4,0	22,0	"
	3	2,98		10,92		3,9		
10. VI.	1	3,15		10,92		3,4		
	2	3,29	9,66	10,53	32,37	3,2	21,55	3 × 2,5 Phlorh.
	3	3,22		10,92		3,3		

Nach Fettzulage ist die Zuckerausscheidung eher etwas gefallen als gestiegen.[1]) Dieser Versuch scheint mir kaum anders zu deuten, als dass aus Fett kein Zucker gebildet wird.

1) Dass hier im Gegensatz zu den beiden früheren Versuchen das zugelegte Fett total zersetzt wurde, ergiebt sich übrigens auch bei einem Vergleich der Gewichtsbestimmungen, die bei dem den ganzen Tag regungslos sitzenden und gleichmässig Wasser aufnehmenden Thier mit Recht zu Schlüssen herangezogen werden dürfen.

Versuch 2.			Versuch 3.			Versuch 4.		
21. VI.	21,6	250 g Fleisch + 10 g Fett	19. V.	24,3	250 g Fleisch + 10 g Fett	3. VI.	24,2	Hunger
22.	21,5	"	20.	24,0	"	4.	23,8	"
23.	22,0	400 g Fett	21.	23,6	"	5.	23,45	"
			22.	23,2	"	6.	22,95	"
			23.	23,15	"	7.	22,65	"
			24.	23,1	"	8.	22,25	"
			25.	23,4	370 g Fett	9.	22,0	250 g Fett
						10.	21,55	Hunger

In Versuch 2 und 3 erfuhr das genährte Thier nach Fettzulage Gewichtszunahme und zwar die einzige in der Reihe, in Versuch 4 nahm es trotz Fett weiter ab.

Sind die mitgetheilten Versuche auch noch zu wenig zahlreich und die Ausschläge in Versuch 3 und 4 zu gering, als dass wir bereits Schlüsse von absoluter Giltigkeit ziehen dürften, so zeigen sie doch, dass wir mindestens mit der Möglichkeit zu rechnen haben, dass die verschiedenen Bestandtheile des Eiweisses bei dessen Zersetzung verschiedene Wege einschlagen können, insbesondere, dass ein N-haltiger Antheil retinirt werden kann, während ein andrer, nämlich der kohlehydrathaltige oder in Kohlehydrat übergehende andersartige Verwendung findet, sei es nun, dass er wie hier ausgeschieden, oder, wie Pflüger will, verbrannt wird.

Ueber den Modus der sogenannten „Eiweissersparniss" lernen wir daraus: dass das Fett erst wirkt, wenn das Eiweiss bereits gespalten ist, sonst könnten wir nicht einen Theil davon, nämlich das Kohlehydrat, im Harn finden.

Für unsre besondre Fragestellung ist gezeigt, dass die Stickstoffausfuhr nicht unter allen Umständen dem Stickstoffumsatz parallel geht, wir also nicht berechtigt sind, lediglich aus einer Erhöhung des Factors D:N auf eine Mehrbildung von Zucker zu schliessen. Vielmehr müssen wir an die Möglichkeit einer Stickstoffretention denken. Auch sonst haben sich keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer Bildung von Zucker aus Fett ergeben.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Ueber die Ausscheidung der Phosphorsäure beim Fleisch- und Pflanzenfresser.

Von

W. Bergmann.

Bei den hier im pharmakologischen Institut ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen ergab sich unter anderem die Forderung, über die Ausscheidung der Phosphorsäure aus dem thierischen Organismus einige Klarheit zu gewinnen, da sich die Angaben der Autoren darüber widersprechen. Insbesondere behauptet Noël Paton[1]) entgegen früheren Angaben von Falck,[2]) dass beim Hunde die Phosphorsäure zum grössten Theil nicht durch die Niere ausgeschieden werde.

Die Entscheidung der Frage beanspruchte auch von einem anderen Gesichtspunkt aus Interesse.

Neuerdings sucht man nämlich bei uratischer Diathese zu therapeutischen Zwecken die Ausscheidung der Phosphorsäure zu beeinflussen; von dem Gesichtspunkte ausgehend, dass bei dieser Krankheitsgruppe zu starker Säuregehalt des Harns das Ausfallen der Steine verschulde oder doch begünstige, sucht man durch Kalkdarreichung die Phosphorausscheidung möglichst auf den Darm zu beschränken. Es ist nun von wesentlichem Interesse, zu wissen, ob lediglich die mit der Nahrung eingeführten bez. aus organischen Phosphorsäure-Verbindungen im Verdauungskanal abgespaltenen Phosphate durch die Kalkdarreichung an der Resorption und so am Uebergang in den Harn gehindert werden, oder ob durch die Kalkdarreichung auch auf die Ausscheidung derjenigen Phosphorsäure

1) Journal of physiology. 1900.

2) Virchow's Arch. Bd. 54. S. 175. 1871.

Einfluss gewonnen wird, die jenseits der Darmwand aus Zerfallsproducten des Körpers oder aus in organischer Bindung resorbirter Phosphorsäure entsteht.

Ich folgte deshalb gern der Anregung, über diesen Gegenstand einige Untersuchungen anzustellen, bei denen ich mich der freundlichen Unterstützung des Herrn Dr. Loewi zu erfreuen hatte.

I. Schicksal subcutan injicirter Phosphorsäure beim fleischfressenden Hund.

Versuch 1.

8 kg schwere Hündin, alle 24 Stunden katheterisirt; Futter: 250 g gewiegtes Fleisch, 50 g getrocknetes Brot.

No.	Einfuhr P_2O_5	Ausfuhr					Bilanz	Bemerkungen
		Harn		Koth		Summe		
		Menge	P_2O_5[1]	Menge	P_2O_5[2]			
1	1,45	160	1,075	6,4	0,122	1,197	+0,253	
2	1,45	130	0,995	6,4	0,122	1,117	+0,333	
3	1,45	160	1,080	6,4	0,122	1,202	+0,248	0,975 g P_2O_5 als Na. phosph inj.
4	2,45	220	**2,050**	6,4	0,122	**2,172**	+0,253	
5	1,45	190	1,020	6,4	0,122	1,142	+0,308	
6	1,45	275	1,220	6,4	0,122	1,342	+0,108	
7	1,45	200	1,215	6,4	0,122	1,337	+0,113	
8	1,45	—	1,005	6,4	0,122	1,127	+0,323	
9	1,45	185	1,115	6,4	0,122	1,227	+0,223	
10	1,45	185	1,115	6,4	0.122	1,227	+0,223	
Sa.	15,475					13,090	+2,385	
Mittel	1,547					1,309	+0,238	

Der Ausfall des Versuches zeigt, dass bei Fleischnahrung beim Hund keine Ausscheidung anorganischer Phosphorsäure auf die Darmwand statthat.

II. Schicksal subcutan injicirter Phosphorsäure beim fleischfressenden Hund unter gleichzeitiger Darreichung von Kalk.

(Versuch 2 s. n. S.)

Unter dem Einfluss des Kalkes sank bei derselben Nahrung, wie im Versuch 1 die Phosphorsäure auf nicht ganz den vierten Theil ab, zugleich wurde der Harn stark alkalisch. Trotzdem erschien die subcutan injicirte Phosphorsäure vollständig im Harn, so dass auch bei grossem Kalkreichthum der Nahrung das Absinken der Phosphorsäure nicht auf eine Ausscheidung auf den Darm,

1) Urantitration.

2) Gewogen als $Mg_2P_2O_7$; Durchschnittsanalysen.

Versuch 2.

Dieselbe Hündin, dasselbe Futter, dazu täglich 26 g geschlemmte Kreide; im übrigen die gleiche Versuchsanordnung wie in Versuch 1.

No.	Einfuhr P_2O_5	Ausfuhr					Bilanz	Bemerkungen
		Harn		Koth		Summe		
		Menge	P_2O_5	Menge	P_2O_5			
1	1,45	195	0,270	3,75	0,858	1,128	+ 0,322	10 g $CaCO_3$
2	1,45	205	0,900	3,75	0,858	1,758	+ 0,308	kein $CaCO_3$
3	1,45	325	0,250	3,75	0,858	1,108	+ 0,362	20 g $CaCO_3$
4	1,45	270	0,230	3,75	0,858	1,088	+ 0,297	20 g $CaCO_3$
5	1,45	440	0,295	3,75	0,858	1,153	+ 0,267	20 g $CaCO_3$ 0,95 g P_2O_5 als Na. phosph. injicirt
6	2,43	510	1,300	3,75	0,858	2,158	+ 0,272	20 g $CaCO_3$
7	1,45	530	0,230	3,75	0,858	1,088	+ 0,342	20 g $CaCO_3$
8	1,45	285	0,245	3,75	0,858	1,103	+ 0,347	20 g $CaCO_3$
Sa.	12,575					10,584	+ 1,991	
Mittel	1,572					1,323	+ 0,249	

sondern auf eine Nichtresorption von Nahrungsphosphaten zu beziehen ist.

Diese Verhältnisse gelten zunächst nur für den Fleischfresser, möglicherweise verhält sich der Mensch als Omnivore ganz anders. Es war deshalb von besonderem Interesse, auch das Verhalten des Pflanzenfressers gegenüber subcutan injicirter Phosphorsäure in den Bereich der Untersuchung zu ziehen. Von vornherein ist ja nicht zu unterscheiden, ob die Phosphorsäurearmuth des Pflanzenfresserharnes wesentlich durch den Kalkreichthum der Nahrung bedingt ist, oder ob hier eine Secretion ven Phosphorsäure auf die Darmwand stattfindet.

Zur Klärung dieser Frage wurde der folgende Versuch an einem Hammel ausgeführt.

III. Schicksal subcutan injicirter Phosphorsäure beim mit Heu und Hafer gefütterten Hammel.

(Versuch 3 s. n. S.)

Hier ist die ganze Phosphorsäure auf die Darmwand ausgeschieden worden. Wir müssen also schliessen, dass der Pflanzenfresser im Gegensatz zum Fleischfresser die Fähigkeit besitzt, Phosphorsäure auf die Darmwand zu secerniren.

Dass freilich auch die Nieren der Herbivoren dazu unter Umständen fähig sind, beweist der Stoffwechsel der hungernden oder mit animalischer Kost gefütterten Thiere (Weiske).

Versuch 3.

Nahrung: 500 g Heu, 500 g Hafer.

Tag	Harn P_2O_5	Koth		Bemerkungen
		Menge	P_2O_5	
1	unwägb. Niederschlag	273	4,55	
2	"	273	4,55	
3	"	273	4,55	
4	"	273	4,55	
5	"	273	4,55	
6	"	273	4,55	Durchschnittsanalysen.
7	"	273	4,55	
8	"	273	4,55	
9	"	273	4,55	
10	"	273	4,55	
11	"	273	4,55	
12	"	303	4,85	Injic. 1,98 g P_2O_5 als Na. phosph.
13	"	342	5,75	
14	"	400	5,75	
15	"	350	5,08	
16	"	300	5,15	
17	"	400	5,2	
18	"	330	5,2	

IV. Ueber die Ausscheidungswege organisch gebundener Phosphorsäure.

Nachdem im vorigen nachgewiesen war, dass der Fleischfresser auch bei kalkreicher Nahrung keine ins Blut gelangte anorganische Phosphorsäure auf den Darm ausscheidet, war es eine weitere Aufgabe, das Verhalten organisch gebundener Phosphorsäure zu studiren. Denn es liegt die Möglichkeit vor, dass organisch gebundene Phosphorsäure nicht durch die Nieren ausgeschieden, sondern als solche auf den Darm ausgeschieden werde. Als Präparat benutzten wir käufliche Glycerinphosphorsäure. Es wurde je ein Versuch am Fleischfresser (Hund) und am Pflanzenfresser (Hammel) unternommen.

Nach Ausweis der beiden Tabellen (S. 81) gestaltet sich die Ausscheidung organischen Phosphates ganz analog der des anorganischen: Der Hammel scheidet sie auf den Darm, der Hund durch die Niere aus.

Besondere Versuche lehrten, dass auch keine Glycerinphosphorsäure als solche durch die Nieren ausgeschieden wird. Wir erhielten an den Tagen, an denen Glycerinphosphorsäure gereicht wurde, durch Bestimmung des Gesammtphosphors im Harn nach Aufschliessen mit Schwefelsäure keine merklich höheren Werthe, als bei directer Titration.

a) Versuch beim Hund.

Dasselbe Thier wie in den früheren Versuchen. Dieselbe Nahrung.

No.	Einfuhr		Ausfuhr							Bilanz		Bemerkungen
			Harn			Koth		Summe				
	N	P_2O_5	Menge	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	N	P_2O_5	
1	8,8	1,35	200	8.4	0,93	0,232	0,149	8,682	1,079	+ 0,168	+ 0,271	
2	8,8	1,35	250	7,6	0,97	0,232	0,149	7,832	1,119	+ 0,998	+ 0,231	
3	8,8	1,35	250	8,4	0.85	0,232	0,149	8,632	0,999	+ 0,168	+ 0,351	
4	8,8	1,35	230	7,8	0,785	0,232	0,149	8,032	0,934	+ 0,768	+ 0,416	
5	8,8	1,35	315	7,9	1,0	0,232	0,149	8,132	1,149	+ 0,668	+ 0,201	
6	8,8	1,35	212	5,77	0,82	0,232	0,149	6,022	0,969	+ 2,788	+ 0.381	
7	8,8	3,35	465	8,68	**3.10**	0,325	0,157	9,005	**3,257**	— 0,205	+ 0,093	Inj. v. 2 g P_2O_5
8	8,8	1,35	300	6,3	0,775	0,325	0,157	6,626	0,932	+ 2,175	+ 0,598	als Glycerin-
9	8,8	1,35	275	8,696	1,06	0,325	0,157	8,921	1,217	— 0,121	+ 0,133	phosphorsäure
10	8,8	1,35	300	8,82	1,110	0,325	0.157	9.145	1,257	— 0,257	+ 0,093	
Sa.	8,8	15,5						81,029	12,612	+ 7,45	+ 2,88	
M.	8,8	1,55						8,102	1,261	+ 0,745	+ 0,288	

b) Versuch am Hammel.

Thier und Futter wie in Versuch 3.

No.	Harn P_2O_5	Koth		
		Menge	P_2O_5	
1	unwägb. Niederschlag	300	5,15	
2	=	400	5,2	
3	=	330	5,2	Inj. von 0,65 g P_2O_5 als
4	=	480	**5,95**	Glycerinphosphorsäure
5	=	350	**5,4**	
6	=	330	4,73	
7	=	380	4,86	
8	=	430	4,9	
9	=	320	4,8	

Ergebnisse.

1. Beim Hund findet keine Secretion von Phosphorsäure auf die Darmwand statt, auch nicht bei reichlicher Darreichung von Kalk.

2. Beim Herbivoren wird in der Norm fast alle Phosphorsäure auf den Darm ausgeschieden.

3. Auch Phosphorsäure in organischer Bindung geht beim Hund in den Harn, beim Hammel in den Koth über und zwar als anorganische Phosphorsäure.

VIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

163. Ueber den Einfluss der Kohlensäureathmung auf die Körpertemperatur.

Von

Dr. N. v. Westenryk,

Marinestabsarzt aus St. Petersburg.

Der Einfluss der Kohlensäure des Blutes und damit in Zusammenhang der Alveolarluft der Lungen auf die Respiration ist eingehend untersucht worden. Auch weiss man, dass bei der Einathmung grösserer Mengen Vergiftung eintritt, auch dann, wenn der Sauerstoffgehalt der kohlensäurereichen Einathmungsluft ein ausreichender ist. Dabei hat man auch eine Herabsetzung der Körpertemperatur beobachtet, die indessen nur als Theilerscheinung der allgemeinen Vergiftung aufgefasst werden konnte. Dagegen ist meines Wissens darüber nichts bekannt, welchen Einfluss die Einathmung kleinerer Mengen von Kohlensäure auf die Körpertemperatur ausübt. Dabei könnte es sich nur um einen Einfluss auf solche Gebiete des Centralnervensystems handeln, von welchen aus die Körpertemperatur regulirt wird, also um die sog. Wärmecentren. Da die Innervationscentren der Respiration so ausserordentlich empfindlich gegen die Einwirkung der Kohlensäure sind, so war es von vorneherein nicht unwahrscheinlich, dass auch die Wärmecentren ihrem Einfluss unterliegen. Es kam also darauf an, zu untersuchen, welchen Einfluss die Einathmung kleinerer Mengen Kohlensäure bei ausreichender Sauerstoffzufuhr auf die Körpertemperatur auszuüben im Stande sind. Die mir für diese Versuche zugemessene Zeit war aus äusseren Gründen sehr knapp. Daher ist es mir nicht möglich gewesen, mehr als eine Orientirung für weitere Untersuchungen in dieser Richtung zu erreichen. In dieser

Beziehung haben auch meine wenigen Versuche Resultate ergeben, die zur weiteren Verfolgung dieser Frage ermuthigen.

Als Versuchsthiere dienten Kaninchen theils mit normaler Temperatur, theils solche, bei denen die Temperatur durch den sogenannten Wärmestich künstlich erhöht war. Die Ausführung der Versuche geschah in der Weise, dass in einem aus Eisen und Glas zusammengesetzten, luftdicht schliessenden Kasten von 500 Liter Rauminhalt mit Hilfe einer geaichten Gasuhr das Gasgemisch hergestellt, die Versuchsthiere in den Kasten gesetzt und dieser dann luftdicht geschlossen wurde.

In einzelnen Fällen erhöhte ich vor dem Zusatz der Kohlensäure den Sauerstoffgehalt, indem ich 30—60 Liter Sauerstoff derartig in den Athemraum einleitete, dass an die Stelle einer entsprechenden Menge Luft der Sauerstoff trat. Es fanden sich also in dem Athemraum in allen Fällen 100—150 Liter Sauerstoff, während der Verbrauch für 1 kg Kaninchen in der Stunde kaum 1 Liter beträgt. Dem entsprechend kam auch der Zuwachs an Kohlensäure während des Aufenthalts der Thiere in dem Raume nicht in Betracht. Die Luft in dem letzteren konnte in einer Stunde höchstens um 0,4 Proc. an Kohlensäure vermehrt werden. Die Menge der zugesetzten Kohlensäure betrug 2—5 Vol.-Proc., in der Regel 3 Vol.-Proc. des Luftraums.

An den Thieren machte sich nach dem Einsetzen in den Kasten regelmässig eine leichte Beschleunigung und Vertiefung der Respirationsbewegungen bemerkbar. Auffallend war die grosse Ruhe, in der die Thiere während des Aufenthalts in der kohlensäurehaltigen Luft andauernd verharrten. Normale Thiere sassen ganz ruhig, ohne sich von der Stelle zu bewegen. Nach dem Wärmestich waren manche Thiere unruhig und einzelne führten, wenn der Stich nicht ganz gelungen war, Manegebewegungen aus. Wenn sie dann in den kohlensäurehaltigen Raum gesetzt wurden, so beruhigten sie sich bald vollständig. Bei höherem Kohlensäuregehalt (4—5 Proc.) trat bei den Thieren fast regelmässig schon gleich nach dem Einsetzen in den Kasten Harnentleerung ein. Im Uebrigen verhielten sich die Thiere völlig normal.

Was den Einfluss dieser Art der Kohlensäureathmung auf die Körpertemperatur betrifft, so trat an normalen Thieren, d. h. an denen der Wärmestich nicht ausgeführt war, in den ersten 30 bis 35 Minuten nach dem Einsetzen in den Kasten eine Abkühlung der Thiere um 0,4—1,0° ein. Wenn dann die Thiere wieder in den Kasten gesetzt wurden, so sank ihre Temperatur nicht weiter,

sondern stieg und erreichte etwa nach einer Stunde wieder die normale Höhe. Die durch den Wärmestich erhöhte Temperatur wurde in $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden um 1—2° herabgesetzt. Auch in diesen Fällen stieg die Temperatur wieder, wenn das Thier nach der Temperaturmessung von Neuem in den Kasten gesetzt wurde.

Folgende Versuche führe ich zur Veranschaulichung des Gesagten an.

1. Mittelgrosses Kaninchen.

1 h. 30 m. Temperatur im Rectum 39,5°.
1 h. 40 m. wird das Thier in den Kasten gesetzt, dessen Luft 3 Proc. CO_2 enthält.
2 h. 10 m. Temperatur 38,9°. Es wird wieder in den Kasten gesetzt.
2 h. 40 m. Temperatur 39,5.

2. Kaninchen von 1,65 kg, an welchem den Tag vorher der Wärmestich ausgeführt war, ohne dass eine Temperatursteigerung erfolgte.

10 h. 45 m. Temperatur 39,6°.
11 h. — m. In den Kasten gesetzt, dessen Luft 3 Proc. CO_2 und 30 Proc. Sauerstoff enthält.
12 h. — m. Temperatur 38,7°. Das Thier bleibt ausserhalb des Kastens.
2 h. — m. Temperatur 38,8°.
2 h. 30 m. Temperatur 39,3°.

3. Kaninchen von 2,22 kg.

3 h. — m. Temperatur 38,8°. Wärmestich.
4 h. — m. Temperatur 40,2°.
6 h. — m. Temperatur 40,0°. Das Thier wird in den Kasten gebracht, dessen Luft 3 Proc. CO_2 und 30 Proc. Sauerstoff enthält.
6 h. 45 m. Temperatur 38,5°. Wieder in den Kasten gesetzt.
7 h. 30 m. Temperatur 39,2°.

Am nächsten Morgen Temperatur 38,5°.

In einem Versuche waren beim Wärmestich die beiden Corpora striata verletzt und es fand sich eine Blutung hinter dem rechten Auge. Die Temperatur hatte nach dem Wärmestich eine Steigerung von 39,7° auf 42,5° erfahren. Nachdem das Thier im Kasten bei 2 Proc. CO_2 und 25 Proc. Sauerstoff eine Stunde zugebracht hatte, betrug die Temperatur 42,1°. Das Thier wurde nicht wieder in den Kasten gesetzt. Nach einer Stunde war die Temperatur auf 40,4° gesunken, nach weiteren 3 Stunden war sie wieder auf 41,5° gestiegen.

In diesem Versuche trat also die Temperaturabnahme erst ein, nachdem die Einathmung der kohlensäurehaltigen Luft bereits aufgehört hatte. Ueber die Ursache der Temperaturherabsetzung und

die nachträgliche Steigerung bei fortgesetzter Athmung der kohlensäurehaltigen Luft vermag ich mir auf Grund der bisherigen Versuche kein sicheres Urtheil zu bilden. Man kann daran denken, dass die Zunahme der Frequenz und Tiefe der Athemzüge eine vermehrte Wärmeabgabe bewirkt hatte. Weitere Versuche werden über diese und andere Fragen Aufschluss geben, vielleicht auch darüber, ob solche Einathmungen von Kohlensäure nicht auch einen therapeutischen Nutzen haben könnten, wie man das früher für die Tuberculose und anderen Erkrankungen der Respirationsorgane behauptet hat.

IX.

Aus der Kgl. chirurgischen Klinik zu Greifswald (Prof. Bier).

Ueber parenchymatöse Resorption.

Von

Dr. **Rudolf Klapp,**

Assistenzarzt.

Schon Ludwig klagt in seinem Lehrbuch der Physiologie darüber, dass die Bedingungen, unter welchen eine Beschleunigung oder Verlangsamung der parenchymatösen Resorption zu Stande kommt, unbekannt sind. Der Mangel an methodisch angestellten Versuchen erklärt sich seiner Ansicht nach zur Genüge aus den ungemessenen Schwierigkeiten, welche sich den Untersuchungen „dieses besondern Falles von Endosmose" entgegenstellen.

Eine der grössten Schwierigkeiten: die Einverleibung einer genau dosirten Menge in den Körper des Versuchsthiers ist allerdings seit Ludwigs Zeiten überwunden worden. Man kannte damals die Subcutaninjection noch nicht, ohne welche wir uns heute eine exacte Gewebsresorptionsprüfung überhaupt nicht zu denken vermögen. Man war vielmehr darauf angewiesen, die Lösungen, deren Aufsaugung man beobachten wollte, auf Granulationsflächen oder frische Wunden aufzuträufeln. Natürlich war die auf eine solche Wunde gebrachte Menge der Lösung nicht genau zu bestimmen, und in Folge dessen waren die Resultate nicht sicher. Erst durch die Subcutaninjection gewann das Studium der parenchymatösen Resorption neues Leben und erzielte Resultate, auf welche grösserer Werth zu legen war.

Nehmen wir nun die von Ludwig angeregte Frage der Beeinflussung der Resorption auf und durchsuchen wir die Literatur nach einschlägigen Versuchen, so finden wir eine ganze Reihe guter Versuche.

Fast allgemein findet man bei den älteren Autoren die

Ansicht vertreten, dass der Blutreichthum — der allgemeine und der locale — von grösstem befördernden Einfluss auf die Grösse der Aufsaugung sei. In diesem Sinne spricht sich z. B. Réclard[1]) aus: „Gelöste oder in organischen Flüssigkeiten lösliche Stoffe, welche man auf eine Wunde, ein Geschwür bringt oder tiefer in das Gewebe einsenkt, werden resorbirt und zwar um so schneller, je gefässreicher das lebende Substrat ist".

In der Zeit der Aderlässe spielte die Auffassung von dem Einfluss der allgemeinen Blutmenge auf die Resorption im Sinne der directen Proportion eine führende Rolle. Dementsprechend ist die Zahl der Versuche eine grosse, welche sich die Prüfung seines Einflusses auf die Resorption zum Ziele nehmen.

Kaupp und Vierordt[2]) waren die ersten, welche darauf hinzielende Versuche anstellten. Sie legten das Bindegewebe unter der Rückenhaut bei verschiedenen Kaninchen in möglichst gleicher Ausdehnung bloss und brachten immer gleiche Mengen einer verdünnten Strychninlösung in diese Wunde; der Tetanus trat um so früher ein, je geringer das Gewicht der Thiere war. In einer zweiten Versuchsreihe prüften sie den Einfluss des Aderlasses; der Tetanus sowohl wie der Tod trat um so später ein, je ergiebiger der Aderlass gewesen war.

Vierordt[2]) präcisirt die Wirkung der Aderlässe folgendermassen: „Aderlässe setzen ebensowohl die Gesammtblutmenge des Körpers als die in der Zeiteinheit circulirenden Blutmassen herab; sie verzögern sehr entschieden den Eintritt sowohl der ersten Vergiftungsymptome als auch des Todes (Kaupp), deshalb beruht die Anwendung der Aderlässe in der Ansicht, krankhafte Ergüsse schneller zur Resorption zu bringen, auf einem Irrthum."

Magendie's[3]) Versuche stehen mit denen von Kaupp und Vierordt im Widerspruch. Er brachte ein tödtendes Gift in den Pleurasack und bestimmte den Zeitpunkt der Vergiftung an verschiedenen Thieren, denen er entweder Blut entzogen, oder denen er statt des entzogenen Blutes eine gleich grosse Menge von Wasser in die Gefässe gespritzt, oder denen er ohne vorgängige Blutentziehung viel Wasser infundirt hatte. Im ersten Falle trat die Vergiftung früher, im letztern später ein als bei den Thieren, deren Gefässinhalt zwar an Qualität, nicht aber an Menge verändert war.

1) Réclard, Grundriss der Physiologie. 1861. S. 142.
2) Vierordt, Lehrbuch der Physiologie. S. 40.
3) Ludwig, Bd. II. S. 565.

Ludwig[1]) sucht den Widerspruch dieser Versuche mit denen Kaupp's so zu erklären, dass in denen Kaupp's der verzögernde Einfluss der verminderten Berührungsfläche über dem beschleunigenden des erniedrigten Druckunterschiedes das Uebergewicht gewonnen habe, während bei Magendie das Gegentheil eingetroffen sei.

Nach Réclard's (l. c.) Versuchen vermindern die Blutverluste die flüssigen Bestandtheile des Organismus und setzen deshalb Bedingungen, welche die Absorption sehr unterstützen. Je mehr sich der Körper seinem Sättigungspunkte nähere, desto schwieriger könnten Flüssigkeiten in sein Inneres dringen.

Injicirte er warmes Wasser in die Pleura eines Thieres, dem er vorher viel Blut entzogen hatte, so sah er es viel rascher verschwinden, als wenn er dasselbe Experiment an vollblütigen Thieren vornahm. Injicirte er vor dieser Operation dagegen warmes Wasser in die Venen eines Hundes, so ging die Absorption viel langsamer von Statten. War die Injectionsflüssigkeit ein Gift, so sah er diese Vergiftungsfälle nach Maassgabe dieser Verhältnisse früher oder später auftreten.

Die Versuche der beiden letztern, Magendie und Réclard, scheinen mir den Gegenbeweis gegen Kaupp's und Vierordt's Resultate nicht zu führen. Einmal besitzen die Applicationsflächen: die Wunde auf dem Rücken bei Kaupp und Vierordt, und die Pleura bei Magendie und Réclard so verschiedene Resorptionsflächen und Intensitäten, dass ein Vergleich beider schon deshalb nicht stattfinden kann.

Für die Flüssigkeiten im Pleurasack ist es nicht ausgeschlossen, dass sie unter positivem Druck stehen, der nach unsern jetzigen Kenntnissen — man denke nur an die grosse Geschwindigkeit der Aufsaugung eines Kniegelenkergusses bei Anwendung der Volkmann'schen Compression — von grösstem Einfluss auf die Resorptionsgeschwindigkeit ist, wozu die fortwährende rhythmische Pumpbewegung der sich ausdehnenden und zusammenfallenden Lunge als beförderndes Moment hinzukommt. Dagegen steht die auf eine offene Wunde gebrachte Lösung unter keinem positiven Druck.

Ferner haben Magendie und Réclard offenbar grössere Flüssigkeitsmengen in den Pleurasack gebracht, die sich einer Resorption gegenüber ganz anders verhalten, als die geringe Menge, die auf eine offene Wunde aufgetropft werden kann.

1) Ludwig II. S. 565.

Durch die Untersuchungen Wegener's u. a. wissen wir heute so viel, dass die Resorption von Peritoneum und Pleura aus in weit grösserm Maassstabe vor sich geht als die parenchymatöse; von bei der Pleura oder dem Peritoneum gefundenen Werthen lässt sich in keiner Weise eine Nutzanwendung auf die parenchymatöse Resorption machen.

Soviel Wahrscheinlichkeit die Resultate Magendie's und Réclard's für sich haben, stand doch der endgültige Beweis für die resorptionsbefördernde Wirkung des Aderlasses noch aus, jedoch scheint die Ansicht Magendie's Geltung behalten zu haben.

Das geht beispielsweise aus einer Aeusserung O. Weber's[1]) zu dieser Frage hervor. Seiner Ansicht nach kommt bei Eröffnung einer Vene eine locale Derivation und allgemeine Blutdrucksermiedrigung, dadurch eine Beschleunigung der Circulation im ganzen Systeme, also auch im Capillargebiete zu Stande. Mit der Verminderung der Spannung innerhalb des Gefässsystems sei dann eine Steigerung der Diffussion nach dem Blute hin verbunden. Die Verhältnisse würden für die Resorption günstiger. Nach Weber müssen die Parenchymsäfte zunächst den Verlust decken, man empfinde deshalb bald einen heftigen Durst.

Die Zusammensetzung des Blutes nach einem Aderlass schien diese Theorie zu bestätigen, denn Weber fand, dass mit der Menge des entzogenen Blutes die Zahl der rothen Blutkörperchen und der Eiweissgehalt des Serums vermindert war, der Wassergehalt nahm zu, das specifische Gewicht und die relative Menge der festen Bestandtheile wurde verringert, die relative Menge der farblosen Blutkörperchen vermehrt; dies weise auf einen gesteigerten Gehalt des Blutes an Lymphe, also auf eine Steigerung der Resorption hin.

Köhler und Nasse[2]) haben einerseits mit wohlgefütterten und anderseits mit Thieren, die seit 42 Stunden hungerten, genau dieselbe Versuchsreihe angestellt, welche Kaupp und Vierordt mit verschieden blutreichen Thieren ausführten. Die hungernden Thiere verfielen im Mittel 48 Secunden früher in Tetanus, starben aber im Mittel 13 Minuten später als die gefütterten.

Auch über die Auslegung dieser Versuche kann man zweifelhaft sein.

Auf Grund dieser Versuche kamen die alten Aerzte wohl zu

1) Die Gewebserkrankungen im Allgemeinen und ihre Rückwirkung auf den Gesammtorganismus. Pitha u. Billroth. 1865 I. S. 425.

2) Ludwig II. S. 566.

der Ueberzeugung, in rasch verlaufenden fieberhaften Krankheiten müsse, um die Resorption einzuschränken, die Nahrungszufuhr auf ein Minimum reducirt werden.

An diese Versuche, bei welchen die Beeinflussung der Gewebsresorption durch Veränderung der Blutmenge herbeigeführt wurde, schliessen sich solche der Untersuchung des Einflusses der Temperaturen auf die Resorption an.

Claude Bernard[1]) fand, dass sich Frösche Giften gegenüber widerstandsfähiger verhalten, wenn sie in kaltem Wasser sind, und umgekehrt.

L. Brunton[2]) und Cash sahen Kaninchen durch Kupfer und Kalisalze vergiftet rascher im warmen Zimmer sterben als bei gewöhnlicher Temperatur.

Aehnliche Versuche finden sich bei Kronecker, Ringer, Kunda, Forster.

Sassetzky[3]) bewies am Menschen, dass gewisse als Arzneien gebrauchte Mittel schneller resorbirt werden, wenn man die Temperatur der Hautstelle, an der man injicirt, erhöht, oder diese Mittel in warmen Lösungen verwendet, indem er Pilocarpin, Morphin hydrochlor., Jodkali und gelbes Blutlaugensalz an der hinteren Fläche des Vorderarms injicirte. Vor der Injection erhöhte er durch Umschläge die Temperatur der Hautstelle auf 39°, oder er setzte sie nach einigen Tagen an demselben Individuum auf 12° herab; in letzterm Falle erschien das Mittel 3—4 Min. später im Urin als im ersten Falle.

Den strictesten experimentellen Beweis für die resorptionsverzögernde oder sogar völlig aufhebende Wirkung der Kälte erbrachte Kóssa. Er injicirte Kaninchen nach vorheriger Abkühlung der Hautstelle Gift subcutan. Dabei machte er die Beobachtung, dass selbst die vehementesten Gifte (Cyankalium, Strychnin, Pikrotoxin, bei einer Abkühlung in Schnee- oder Wasserleitungswasser (Februar, März) nicht das geringste Symptom einer Vergiftung erzeugten, selbst wenn er die Abkühlung nach einiger Zeit (1—1½ Stunden) einstellte. Die auf diese Weise behandelten Thiere blieben sämmtlich am Leben, während die Controltiere — trotzdem sie immer, in

1) Litt. nach Kóssa, Archiv f. exp. Path. u. Pharm.

2) L. Brunton, Handbuch der allg. Pharmakologie u. Ther. Uebersetzt von J. Zechmeister. Leipzig. 1893. S. 48. (Kóssa).

3) Ueber den Einfluss erhöhter und herabgesetzter Temperaturen auf die Resorption an der Stelle einer subcutanen Injection. St. Petersburger med. Wochenschrift. 1880. Nr. 15 u. 19.

einigen Fällen 4—500 g, schwerer waren als die abgekühlten Thiere — in allen Fällen zu Grunde gingen oder wenigstens eine heftige Vergiftung durchmachen mussten.

Der Einfluss der Temperatur auf die Resorption gilt danach für sicher, Abkühlung verzögert oder hemmt sie völlig, Erwärmung beschleunigt sie.

Die Praktiker kennen die Aufsaugung hemmende Wirkung der Kälte auch schon lange, sie wenden sie in Form von Eisbeuteln und permanenter Irrigation neben der Hochlagerung bei infectiösen Localerkrankungen an, deren Verbreitung über den ganzen Körper sie verhüten wollen.

Dies sind im Grossen und Ganzen die Versuche die Resorption durch Veränderung der allgemeinen und localen Blutmenge zu beeinflussen; zu den letztern rechne ich, was ich besonders hervorheben möchte, auch die Kälte- und Wärmeversuche; auf die für mich dabei maassgebenden Gründe werde ich noch weiter unten einzugehen haben.

Nicht unerwähnt möchte ich schliesslich Versuche lassen, die von Wölfler [1]) zu dem Zwecke gemacht wurden, die Gefahrlosigkeit von stark antiseptischen Lösungen auf Wunden zu beweisen, wenn das betreffende Glied mit dem Esmarch'schen Schlauch blutleer gemacht ist. Er kam dabei zu Resultaten, die das grösste Interesse für mich hatten.

Die Versuche wurden so angestellt, dass er Hunden 3 g einer 5 proc. wässerigen Ferridcyankaliumlösung auf eine Wunde am Sprunggelenk aufträufelte; die gewöhnliche Zeit des Erscheinens der Reaction im Harn stellte er auf 30 Minuten fest. Im Gegenversuche machte er dieselbe Extremität blutleer mittelst einer Esmarch'schen Binde und träufelte dann die 4 fache Menge, also 12 g Farbstofflösung auf eine gleich grosse Wunde. Während der Zeit der Blutleere trat keine Reaction im Harn auf. Als nach Ablauf einer Stunde die Blutleere gelöst wurde, stellte sich bereits 10 Minuten später ein deutlicher blauer Niederschlag im Harn ein.

Einmal war also mit Sicherheit die Resorption des Farbstoffes während der Zeit der Blutleere ausgeschlossen; ferner glaubt Wölfler, die Aufnahme der eingespritzten Farbstofflösung in den Kreislauf erfolge nach Abnahme des Schlauchs weitaus rascher.

Um nun dem Einwand zu begegnen, dass von dem peripher

1) Wölfler, Ueber den Einfluss der Esmarch'schen Blutleere auf die Resorption flüssiger Stoffe. Lang. Arch. 27.

vom Schlauche gelegenen Theile der Extremität die aufgeträufelte Flüssigkeit aufgenommen sein könnte und nur deshalb nicht in den Organismus gelangt wäre, weil der Schlauch ein mechanisches Hinderniss abgäbe, änderte er den Versuch folgendermaassen:

Nach Anlegung der Blutleere in der Inguinalgegend träufelte er wiederum Ferridcyankaliumlösung auf eine Wunde. Nach 35 Minuten, während derer keine Reaction im Harn nachweisbar war, legte er einen zweiten Schlauch etwa 2 Finger breit über der Wunde an und löste den ersten Schlauch in der Inguinalgegend. Auch jetzt trat keine Reaction auf; erst als nach einer weitern halben Stunde auch der 2. Schlauch abgenommen wurde, erschien 6 Minuten später die Reaction im Harn. Die Versuche wurden wiederholt auch mit grössern Farbstoffmengen und mit Strychnin angestellt und ergaben dieselben Resultate.

Wölfler folgert nun aus diesen Versuchen, dass während der Blutleere nicht bloss keine Flüssigkeit in die Circulation gelangt, sondern auch nicht in jenen Theil der Extremität, welcher sich zwischen der Wunde und dem Schlauch befindet; ferner, dass die Resorption nach Abnahme des Schlauches viel rascher erfolgt als unter normalen Verhältnissen.

Diese Versuche waren für mich insofern interessant, als ich in ihnen den starken Einfluss der localen Blutmenge auf die Resorption in der reinsten Form, der Form der reactiven Hyperämie strict bewiesen gefunden zu haben glaubte.

Bei der Nachprüfung fand ich jedoch, dass die Resultate ausserordentlich unsicher waren und nicht im Stande sind, diesen wichtigen Beweis zu führen.

Schon a priori kann man nicht ausschliesslich der reactiven Hyperämie die Schuld an der Beschleunigung der Resorption geben. Es schlüge allen Ansichten über Imbibition, Osmose und Diffusion ins Gesicht, wenn man annehmen wollte, die aufgeträufelte Flüssigkeit sei nicht durch diese Vorgänge, die auch ohne jeden Blutstrom in jedem Gewebe vor sich gehen, in die Umgebung verbreitet.

Wölfler legte den zweiten peripheren Schlauch etwa 2 Finger breit über die Wunde. Dass die Imbibition u. s. w. die Farbstofflösung vor seiner Anlegung, nicht über diesen hinaus centralwärts verschleppt haben konnte, ist anzunehmen und das Ausbleiben der Reaction im Harn nach Lösung des centralen Schlauches hat das erwiesen.

Ich möchte hier ein Beispiel einfügen, das sehr charakteristisch

die Verbreitung einer injicirten Flüssigkeit im Thierkörper ohne jede Circulation beweist.

Goltz hat in einem kurzen Aufsatze „Ueber die Aufsaugung und Fortführung von Giften nach Unterbrechung des Blutkreislaufs" den bei einem Frosche angestellten Versuch beschrieben. Er unterband diesem Thier das Herz, injicirte eine Strychninlösung in die Wade und sah einen ausgebildeten Starrkrampf auftreten.

Ich habe diesen Versuch zweimal mit positivem Erfolge wiederholt. Da Goltz seinen Versuch nicht näher beschrieben hat, möchte ich das wenigstens von einem der meinigen thun.

Einem kleinen Frosche wird die Aorta nahe ihrem Ursprung unterbunden. Die Wirksamkeit der Unterbindung erkennt man daran, dass das Herz sich allerdings noch rhythmisch contrahirt, aber seinen Füllungszustand nicht verändert, darauf wird in die Wade mit peripher gewendeter Spitze eine geringe Menge Strychninlösung injicirt.

Schon nach 10 Minuten tritt bei Schlag auf den Tisch ein deutlicher Streckkrampf ein, der sich von da an durch Berührung und Schlag beliebig auslösen lässt. Nach 38 Minuten wird der Versuch abgebrochen, da das Thier auf keinerlei Reize mehr reagirt, die Contractionen des Herzens haben aufgehört.

Mögen sich auch die Gewebe des Frosches zu der vom Kreislauf unabhängigen Verbreitung von Giften besser eignen als die des Menschen, so ist doch der Versuch ausserordentlich lehrreich für die Beurtheilung von Resorptionsversuchen.

Goltz stellte noch einen weitern Versuch an, der die Grösse der Aufsaugung und Verbreitung ohne Circulation noch besser illustrirt. Er unterband wiederum einem Frosch das Herz, injicirte Strychnin in die Wade, zerkleinerte von diesem Frosch das Rückenmark und fütterte einen zweiten unversehrten Frosch damit. Nach 8 Stunden sah er deutliche Strychninkrämpfe.

Auch diesen Versuch habe ich nachgemacht, konnte jedoch das Auftreten einer Strychninvergiftung beim zweiten Frosche nicht feststellen.

Jedenfalls scheinen mir die Goltz'schen Versuche die Grösse der ohne Circulation möglichen Verbreitung einer injicirten Flüssigkeit sehr gut zu beweisen und sind deshalb zur Kritik der Wölfler'schen Versuche und ihrer Folgerungen sehr geeignet.

Durch die Beschäftigung mit den Wölfler'schen Versuchen kam mir die Unzulänglichkeit der bisher gebräuchlichen Untersuchungsmittel zur Bestimmung der Grösse der Resorption und ihrer Beeinflussung recht zur Empfindung. Der Gebrauch der Farb- und Giftstoffe zum Zwecke der Resorptionsprüfung ist

meiner Ansicht nach ausserordentlich roh. Denn legen wir uns die Frage vor, was wir eigentlich bei der Prüfung der Resorption wissen wollen; ist es für uns so wichtig zu wissen, wann nun zuerst ein injicirter Farbstoff im Kreislauf erscheint, wann er in die Blase übertritt oder bei Giftstoffen, wann er die ersten Vergiftungssymptome macht und den Tod herbeiführt?

Gewiss ist die Kenntniss dieser Momente physiologisch wichtig und zur Prüfung von Arzneimitteln, Giftstoffen unentbehrlich. Wenn wir aber derartige Prüfungen ausser Acht lassen und die Beeinflussung der Resorption prüfen, so müssen wir quantitative Werthe haben, die uns über die Grösse der Resorption während eines bestimmten Zeitraumes aufklären.

Um die Unzulänglichkeit von Farbstoffen zu erläutern, möchte ich folgendes Beispiel anführen:

Bei der Nachprüfung der Wölfler'schen Farbstoffversuche konnte man oft während mehrerer Urinproben zweifelhaft sein, wohin nun die Grenze des ersten Auftretens des Berliner Blaus eigentlich zu setzen sei, da der Farbstoff naturgemäss zuerst in ganz geringen Spuren auftritt und mehr oder weniger schnell zunimmt.

Schon a priori kann man sich ausdenken, in wie grosse Gefahren man bei der Verwendung dieser unsichern Farbstoffversuche geräth, wenn man sie zum Studium der Resorptionsbeeinflussung verwenden will. Setzen wir selbst den Fall, der Thierkörper arbeite genau wie eine Maschine, so könnte die Beeinflussung durch ein als resorptionsbefördernd bekanntes Mittel schon das Erscheinen im Harn um mehrere Minuten beschleunigen, ohne dass wir im Stande wären, vermöge der Unsicherheit der Grenzensetzung, diese Beschleunigung auch wirklich festzustellen.

Und für uns Praktiker kommt es doch nur auf den Quantitätsnachweis an. Uns interessirt es nur, zu erfahren, welches Beeinflussungsmittel eine grössere Menge des injicirten Stoffes in der Zeiteinheit zur Resorption bringt, um dieses dann bei Oedemen, Ergüssen u. s. w. praktisch verwerthen zu können.

Es galt also nun, einen quantitativ nicht allzu schwer nachweisbaren Stoff zu finden, der vor der Injection und nach der Ausscheidung genau bestimmt werden konnte.

Voit[1]) berichtet nun über die Veränderungen, welche die verschiedenen Zuckerarten im Organismus bei subcutaner Injection er-

1) Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subcutaner Injection. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 58. S. 523.

leiden. Der Unterschied der Zuckereinfuhr auf subcutanem Wege von dem Darmwege liegt darin, dass die Wirkung der Verdauungssecrete fehlt. Die Zuckerarten verhalten sich bei subcutaner Einverleibung sehr verschieden, die einen werden bis auf geringe im Harn erscheinende Spuren zerlegt und vom Körper verwerthet; diese sind also für meine Zwecke unbrauchbar. Die andern — Rohr- und Milchzucker aber werden so gut wie quantitativ durch die Nieren wieder ausgeschieden.

Am Schlusse seiner Arbeit macht Voit eine Zusammenstellung seiner Resultate, die ich, soweit sie uns interessirt, hier wiedergeben möchte.

	Injicirt g	Ausgeschieden im Ganzen g	Ausgeschieden Procent d. inj. Menge
Saccharose	25,06	24,31	97 Proc.
	10,71	10,71	100 "
	9,29	9,95	107 "
	1,27	1,23	98 "
Lactose	9,36	10,07	108 Proc.
	9.05	9,42	104 "
	1,09	1,03	94 "

Die Brauchbarkeit des Milchzuckers für quantitative Resorptionsversuche ist damit erwiesen, zumal die Injection bei streng aseptischem Vorgehen keinerlei störende Erscheinungen macht. Man kann nach Voit dem Menschen ohne irgend welchen Nachtheil recht beträchtliche Mengen Zucker subcutan einverleiben. Nach Leube[1]) darf die Concentration keine zu hohe sein. Voit hat ohne Schaden 10 proc. Lösungen verwandt.

Ich habe zuerst an mir selbst eine Injection von 10 ccm einer 25 proc. Lösung Milchzucker auf ihre Erscheinungen hin geprüft. Von der Verwendung so concentrirter Lösungen muss ich jedoch entschieden abrathen, da ich unter den Erscheinungen einer acuten Infection am Abend des Versuchstages, Schüttelfrost, hohe Temperatur, Unwohlsein u. s. w. erkrankte. Die Umgebung der Injectionsstelle an der Dorsalfläche des Unterarmes war erysipelartig geröthet, stark geschwollen und schmerzhaft, die Erscheinungen klangen allmählich ab, aber für einige Zeit blieb noch eine Infiltration und leise Schmerzhaftigkeit der Injectionsstelle bestehen.

Weitere Versuche stellte ich dann am Hunde mit 10 proc. Lösungen an. Es eignen sich dazu wegen der mannigfaltigen nöthigen

1) Ueber subcutane Ernährung. Verh. d. XIII. Congresses f. innere Medicin. 1895. S. 418. Cit. nach Voit.

Manipulationen nur grosse, gutmüthige Thiere. Die Injection machte ich stets in das zwischen den Unterschenkelknochen, Calcaneus und Achillessehne gelegene lockere Zellgewebe, wo man sicher ist, jedesmal in dasselbe Gewebe zu kommen. Man kann hier nur subcutan injiciren, da Haut auf Haut liegt, durch wenig lockeres Zellgewebe verbunden. Ferner ist an dieser Stelle die Haut ausserordentlich weit und vermag eine grosse Menge subcutaner Flüssigkeit zu fassen, ehe sie ihrerseits durch Spannung einen Druck ausübt und dadurch eine Fehlerquelle bietet.

Wie wir später sehen werden, ist die menschliche Haut viel weniger geeignet dazu, weil sie überall straff anliegt und einen grossen Druck auf subcutan injicirte Flüssigkeitsmengen ausübt.

Die Injectionen habe ich stets mit einer sicher functionirenden 5 ccm haltenden Spritze gemacht, abweichend von Voit, der einen Trichter und Schlauch dazu gebrauchte. Bei Hunden ist letzterer nicht brauchbar, da sie zu unruhig sind, mit der kleinen Spritze kann man ihren Bewegungen leichter folgen.

Die Gutmüthigkeit der Hunde bedarf man vor Allem zum Katheterismus, da dieser etwas schmerzhaft ist. Man darf sich nicht durch die sehr lange Harnröhre täuschen lassen, ich habe oft, da die menschlichen Katheter nicht lang genug waren, dieselben noch durch eine aufgesetzte Canüle verlängern müssen, um in die Blase zu gelangen. Die völlige Entleerung der Blase habe ich durch Druck auf dieselbe oft mit Umfassung von vorn her oder in vereinzelten Fällen durch eine Hebervorrichtung bewerkstelligt.

Der Gang der Versuche war dann derartig, dass ich zunächst die gewöhnliche Menge Milchzucker, welche in der Zeiteinheit im Urin erschien, quantitativ mit dem Polarisationsapparat bestimmte und mit der im 2. Versuch, dem Beeinflussungsversuche, erhaltenen verglich.

Selbstverständlich dürfen Vergleiche nur desselben Hundes stattfinden. Die individuellen Verschiedenheiten der Hunde sind recht gross.

Die Anwendung heisser Luft als Beeinflussungsmittel schien mir vor Allem geeignet zu sein, da ich schon anderweitig[1]) ihren grossen resorbirenden Einfluss experimentell kennen gelernt hatte und wir am kranken Menschen ihre Wirksamkeit in dieser Beziehung oft beobachten können.

1) Klapp, Ueber die Behandlung von Gelenkergüssen mit heisser Luft. Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 23.

Von allgemeinen Beeinflussungsversuchen (Aderlass, Hunger) sehe ich vorerst ab; an einem praktisch und experimentell als resorptionsbefördernd erwiesenen Mittel, wie der heissen Luft, musste sich am besten erweisen lassen, ob sich auf die beabsichtigte Weise ein quantitativer Nachweis der Resorption und ihrer Beförderung erhalten liesse.

Die heisse Luft wurde genau so in Anwendung gebracht, wie wir es am Patienten zu thun pflegen.

Ich steckte die injicirten Extremitäten für eine gewisse Zeit, die bei jedem Versuche genau angegeben ist, in einen kleinen Bier'schen Heissluftkasten, den ich der Gleichmässigkeit der Temperatur wegen mit einer Bunsenflamme erhitzte. Das Bein wurde durch den Kasten gezogen und an der Pfote so festgehalten, dass die Gegend des Sprunggelenks in der Mitte des Kastens lag.

1. Hund (Dalmatiner).

24. XI. 1900.

10 h. 32 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. hintere Extremität. Der Hund bleibt dann mit einem durch einen Stöpsel verschlossenen Katheter in der Harnröhre auf dem Versuchstisch liegen.

In den ersten beiden Stunden Entleerung von 148 ccm, die 0,20 Proc. Milchzucker enthalten = 0,296 g.

3. u. 4. Stunde 150 ccm 0,28 Proc. = 0,420 g.
5. u. 6. " 34,5 " 0,32 " = 0,110 "

2. Gegenversuch mit heisser Luft.

1. XII. 1900.

1 h. 14 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. hintere Extremität.

Von 2 h. 15 m. — 2 h. 35 m. Behandlung im Heissluftkasten. Temperatur 90°. Nachher Einwickelung der Extremität mit loser Watte, Vermeidung jeden Druckes. Kommt in einen Stoffwechselkasten.

1. u. 2. Stunde 76 ccm Urin 1,18 Proc. = 0,896 g Milchzucker.
3. u. 4. " 46 " " 1,14 " = 0,524 " "
5. u. 6. " 15 " " 0,05 " = 0,075 " "

3. Versuch (Dalmatiner).

27. XI. 1900.

Morgens 10 h. 8 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Hinterbein. Stoffwechselkasten.

1. u. 2. Stunde 39 ccm Urin 0,37 Proc. = 0,144 g.
3. u. 4. " 105 " " 0,92 " = 0,966 "
5. u. 6. " 72 " " 0,28 " = 0,201 "

4. Gegenversuch mit heisser Luft.

8. XII. 1900.

9 h. 25 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Heissluftbehandlung 10 h. 3 m. — 10 h. 27 m. bis 90°.

1. u. 2. Stunde 55 ccm Urin 1,01 Proc. = 0,555 g.
3. u. 4. " 56 " " 0,86 " = 0,481 "
5. u. 6. " 34 " " 0,40 " = 0,136 "

5. Versuch (mittelgrosser Fuchshund).

7. XII. 1900.

9 h. 12 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein.

1. u. 2. Stunde 150 ccm Urin 0,41 Proc. = 0,615 g.
3. u. 4. " 52 " " 0,88 " = 0,457 "
5. u. 6. " 85 " " 0,16 " = 0,146 "

6. Gegenversuch mit heisser Luft.

22. XII. 1900.

11 h. Heissluftbehandlung 11 h. 15 m. — 12 h., also 45 Minuten bis 90°.

1. u. 2. Stunde 191 ccm mit 0,38 Proc. = 0,725 g
3. u. 4. " 65 " " 0,95 " = 0,617 "
5. u. 6. " 127 " " 0,14 " = 0,177 "

7. Versuch (Dalmatiner).

2. XII. 1900.

Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Stoffwechselkasten.

1. u. 2. Stunde 44 ccm Urin mit 0,75 Proc. = 0,330 g.
3. u. 4. " 64 " " " 1,15 " = 0,736 "
5. u. 6. " 59 " " " 1,00 " = 0,590 "

8. Gegenversuch mit heisser Luft.

10. XII. 1900.

Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Hinterbein 9 h. 25 m. Heissluftbehandlung 9 h. 52 m. — 10 h. 12 m.

1. u. 2. Stunde 95 ccm Urin mit 0,74 Proc. = 0,703 g Milchzucker.
3. u. 4. " 37 " " " 1,47 " = 0,543 " "
5. u. 6. " 54 " " " 0,38 " = 0,205 " "

9. Versuch (Bauernhund).

21. XII. 1900.

12 h. 30 m. Injection von 20 ccm einer 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Stoffwechselkasten.

1. u. 2. Stunde 365 ccm 0,10 Proc. = 0,365 g Milchzucker.
3. u. 4. " 89 " 0,60 " = 0,534 " "
5. u. 6. " 188 " 0,14 " = 0,263 " "

10. Gegenversuch mit heisser Luft.

12. XII. 1900.

Zeitlich vor den Versuch 9 gehörend. 9 h. 25 m. Injection von 20 ccm Milchzuckerlösung in r. Hinterbein.

Heissluftbehandlnng 10 h. 5 m. — 10 h. 25 m. bis 104°.

1. u. 2. Stunde 251 ccm Urin 0,30 Proc. = 0,753 g.
3. u. 4. " 96 " " 0,85 " = 0,816 "
5. u. 6. " 45 " " 0,40 " = 0,180 "

11. Versuch (grosser Bernhardiner).

23. XII. 1900.

10 h. 5. m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Stoffwechselkasten.

1. u. 2. Stunde 135 ccm Urin mit 0,5 Proc. = 0,675 g.
3. u. 4. " 52 " " " 0,25 " = 0,650 "

12. Gegenversuch mit heisser Luft.

26. XII. 1900.

Der Urin zeigt keine Spuren Zucker mehr.

Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Hinterbein. Heissluftbehandlung 15 Min.

1. u. 2. Stunde 210 ccm 0,53 Proc. = 1,113 g Milchzucker.
3. u. 4. " 29 " 2,08 " = 0,603 " "

13. Versuch (Fuchshund).

7. VI. 1901.

9 h. 56 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein.

1. u. 2. Stunde 70 ccm mit 0,75 Proc. = 0,525 g.

14. Gegenversuch mit heisser Luft.

12. VI. 1901.

4 h. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Heissluftbehandlung 4 h. 12 m. — 4 h. 54 m. also 42 Minuten bis 105 °.

1. u. 2. Stunde 33 ccm 1,85 Proc. = 0,610 g.

15. Versuch (grosser Hofhund).

4. VII. 1900.

Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

1. u. 2. Stunde 162 ccm 0,55 Proc. = 0,891 g.

16. Gegenversuch mit heisser Luft.

2. VIII. 1900.

Injection von 20 ccm 10 Proc. Milchzuckerlösung. Nach 1½ Stunde Heissluftbehandlung 25 Minuten.

1. u. 2. Stunde 156 ccm 0,8 Proc. = 1,248 g.

Diese 16 Versuche beweisen hinreichend, dass sich mit Hülfe der Milchzuckerinjectionen sehr wohl quantitative Unterschiede nachweisen lassen, und zwar ergeben sie für die Beeinflussung durch heisse Luft eine starke Beschleunigung der Resorption. In 2 Fällen nur sind geringe, kaum zu rechnende Unterschiede vorhanden, in den anderen hat die Heissluftbehandlung eine Vermehrung auf das Doppelte bis Mehrfache herbeigeführt.

Es erübrigt noch nachzuweisen, dass die Vermehrung auch wirklich eine Folge der Heissluftanwendung ist und nicht etwa ein Ergebniss der Bewegungen, die beim Einbringen in den Heissluftkasten unvermeidlich waren, und welche die Thiere auch beim Ansteigen der Hitze hier und da ausführten.

Dagegen lässt sich ja sagen, dass auch beim Controlversuch, während dessen die Hunde in einen Stoffwechselkäfig gebracht wurden, Bewegungen durch Umherlaufen u. s. w. ausgeführt werden.

Der sicherste Beweis jedoch musste meiner Ansicht nach im Gleichbleiben der Ausscheidung liegen, wenn die Bewegungen ganz ausgeschaltet wurden. Andererseits müsste an einer besonderen Versuchsreihe geprüft werden, ob überhaupt Muskelbewegungen im Stande sind, eine Resorptionsvermehrung von dem Umfange herbeizuführen, wie sie bei den Heissluftversuchen beobachtet war.

Die beste Möglichkeit, die Bewegungen ganz auszuschalten, ist die Narkose. In der Erschlaffung während der Narkose mussten nun Versuche mit und ohne Heissluftanwendung ausgeführt werden, wenn sie die beabsichtigte Stütze für die Heissluftversuche abgeben sollten.

Als Narcoticum verwandte ich Aether aus verschiedenen Gründen. Einmal zeigt die praktische Erfahrung, dass Aether von den Hunden besser vertragen wird.

Ferner musste ich ein Narcoticum verwenden, welches die Nierenthätigkeit möglichst unbeeinflusst lässt.

1. Versuch mit Aethernarkose (Dalmatiner).

23. III. 1901.

Aethernarkose.

5 h. 12 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Bein.

5 h. 47 m. — 6 h. 12 m. Heissluftapplication bis 111°.

1. u. 2. Stunde 45 ccm mit 1,75 Proc. = **0,787** g.

Als Controlversuch dient der bei den Heissluftversuchen angeführte Versuch 10. In diesem war ohne Narkose in den ersten beiden Stunden **0,753** g Milchzucker ausgeschieden. Ein nennenswerther Unterschied ist also nicht vorhanden.

Leider starb dieser Hund bei dem Narkosenversuch ohne Heissluftapplication, sodass mir der Vergleich mit dem Controlversuch verloren ging.

2. Versuch mit Aethernarkose (grosser Bernhardiner).

6. IV. 1901.

3 h. 33 m. Beginn der Aethernarkose.

3 h. 51 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Hinterbein. Narkose bis 5 h. 51 m.

1. u. 2. Stunde 150 ccm 0,44 Proc. = 0,660 g.

Controlversuch zu diesem ist Heissluftversuch No. 11. Der Hund schied ohne Narkose und ohne Heissluftbehandlung 0,675 g aus.

Ebenfalls also kein Unterschied von Bedeutung.

Der Ausfall dieser Versuche in Aethernarkose kam mir etwas überraschend. Ich war überzeugt, in der Muskelthätigkeit keineswegs eine gleichgültige Beihülfe zu finden. Die fast gleichen Re-

sultate mit und ohne Narkose machen die Annahme, ein Theil der Vermehrung der Ausscheidung sei auf die Rechnung der Muskelthätigkeit zu setzen, unmöglich, die Vermehrung der Resorption beruht mithin allein auf der Einwirkung der heissen Luft. Auch die allgemein gangbare Auffassung von der resorptionsbefördernden Wirkung der Muskelthätigkeit erleidet durch diese Versuche, wenn man aus den wenigen Versuchen einen Schluss ziehen darf, eine Umänderung zu ihren Ungunsten, und dieser Schluss erhält eine neue Stütze durch die folgende Versuchsreihe mit der Beeinflussung durch Muskelthätigkeit. Leider konnte ich bei diesen Versuchen den Hund als Versuchsthier nicht gebrauchen. Ich versuchte es Anfangs, dem Hunde einen Katheter in der Harnröhre mit Heftpflaster zu befestigen, vorn mit einem Pflock zu verschliessen und ihn dann laufen und springen zu lassen, jedoch war eine völlige Sicherheit der Urinentleerung nicht zu erreichen. Ich machte deshalb weitere Versuche am Menschen, die ich periodisch Klimmzüge und Umdrehungen eines Ergostaten ausführen liess.

1. Versuch.

15. III. 1901. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in den r. Unterarm subcutan.

1. Stunde 34 ccm 0,91 Proc. = 0,309 g.
2. " 28 " 0,92 " = 0,257 "

2. Gegenversuch mit Bewegungen.

Dieselbe Person leistet nach Injection derselben Menge mit dem betr. Arme alle 10 Minuten eine Arbeit von 50 kgm durch Umdrehen des Rades eines Gärtner'schen Ergostaten.

1. Stunde 23 ccm Urin 1,0 Proc. = 0,230 g.
2. " 38 " " 0,75 " = 0,285 "
3. " 39 " " 0,28 " = 0,109 "

3. Versuch (cand. theol. R).

5. III. 1901. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Unterarm subcutan.

Nach 12 Minuten Heissluftbehandlung 20 Minuten lang.

1. Stunde 60 ccm 0,5 Proc. = 0,300 g.
2. " 55 " 0,5 " = 0,275 "

0,575 g.

4. Versuch (Derselbe).

11. III. 1901. Injection derselben Menge. Während der ersten Stunde macht die Versuchsperson alle 3 Minuten je 3 Klimmzüge.

1. Stunde 105 ccm 0,20 Proc. = 0,210 g.
2. " 70 " 0,44 " = 0,308 "

0,518 g.

Der Vergleich zwischen der Beeinflussung durch heisse Luft und Muskelaction fällt mithin zu Gunsten der ersteren aus. Letztere scheint mithin für die Beförderung der Resorption keine Rolle zu spielen.

In den folgenden Versuchen versuchte ich den Einfluss der heissen Luft auf die Resorption am Menschen festzustellen.

1. Versuch (cand. med. K.).

21. I. 1901. 8 h. 47 m. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Unterarm, Dorsalseite subcutan.

1. Stunde 58½ ccm Urin 0,3 Proc. = 0,174 g
2. " 81 " " 0,35 " = 0,283 "
3. " 68 " " 0,31 " = 0,208 "

2. Versuch.

31. I. 1901. Injection derselben Menge l. Unterarm. Heissluftbehandlung in erster Stunde 20 Minuten.

1. Stunde 106 ccm Urin 0,27 Proc. = 0,286 g.
2. " 48 " " 0,50 " = 0,240 "
3. " 21 " " 0,80 " = 0,168 "

Der Einfluss der in der ersten Versuchsstunde 20 Minuten lang applicirten heissen Luft scheint also nur in der ersten Stunde bemerkbar. Die Vermehrung der Ausscheidung in der ersten Stunde um **0,112** g wird in der zweiten Stunde bereits durch eine Verringerung um **0,043** abgelöst.

3. Versuch.

27. I. 1901. 30jähriger Mann. Injection von 12 ccm in l. Unterarm subcutan.

1. u. 2. Stunde 244 ccm 0,15 Proc. = **0,366** g.
3. u. 4. " 120 " 0,13 " = 0,156 "

4. Versuch (Mit derselben Person).

30. I. 1901. Injection von 12 ccm in r. Unterarm 2 h. 30 m. 2 h. 37 m — 3 h. Heissluftapplication bis 120°.

1. u. 2. Stunde 117 ccm 0,4 Proc. = **0,468** g.
3. u. 4. " 164 " 0,12 " = 0,196 "

Vermehrung der Ausscheidung in 2 Stunden um 0,102 g.

5. Versuch (cand. med K. II.).

26. II. 1901. 2 h. 39 m. Injection von 10 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Unterarm subcutan.

1. Stunde 140 ccm 0,12 Proc. = 0,168 g Milchzucker.
2. " 45 " 0,35 " = 0,157 " "
3. " 20 " 0,26·2 " = 0,104 " "
4. " 20 " 0,15·2 " = 0,060 " "

6. Controlversuch mit heisser Luft.

1. III. 1901. 2 h. 30 m. Injection derselben Menge in r. Unterarm 2 h. 33 m. — 3 h. 3 m. Heissluftapplication.

1. Stunde 125 ccm 0,25 Proc. = 0,312 g Milchzucker.
2. " 72 " 0,3 " = 0,216 " "
Vermehrung der Ausscheidung um 0,144 g.

7. Versuch (cand. theol. R.).

26. II. 1901. 2 h. 44 m. Injection von 10 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in l. Unterarm.

1. Stunde 130 ccm Urin 0,18 Proc. = **0,234** g.
2. " 45 " " 0,40 " = 0,170 "

8. Gegenversuch.

1. III. 1901. Injection derselben Menge.

1. Stunde 130 ccm 0,40 Proc. = **0,300** g.
2. " 45 " 0,40 " = 0,180 "
Vermehrung der Ausscheidung um 0,066.

9. Versuch.

15. III. 1901. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Unterarm.

1. Stunde 34 ccm 0,91 Proc. = **0,309** g
2. " 28 " 0,92 " = 0,257 "
0,566 g.

10. Gegenversuch.

7. III. 1901. Vor der Injection Heissluftapplication 10 Minuten.

1. Stunde 80 ccm 0,43 Proc. = **0,344** g
2. " 51 " 0,63 " = 0,321 "
0,665 g.

Vermehrung der Ausscheidung in
1. Stunde um 0,035 g.
im Ganzen um 0,099 "

Die Versuche wurden meist nicht über 2 Stunden ausgedehnt, da der Einfluss der Heissluftanwendung nicht über diese Zeit hinausreicht.

Den Gedanken, die ganze Ausscheidungszeit zu beobachten und zum Vergleich heranzuziehen, habe ich deshalb auch wieder aufgegeben; besonders aus den Hundeversuchen geht hervor, dass die Vermehrung der Ausscheidung durch die Heissluftapplication in Folge der Herabsetzung der Resorptionsintensität von einer Verminderung gefolgt ist. Die Resorptionsintensität ist nach der Steigerung durch die Beeinflussung herabgesetzt, weil an der Injectionsstelle nicht mehr so viel Milchzucker der Resorption harrt als bei den Controlversuchen. Aus diesem Grunde habe ich die Beobachtung auf die Einflusssphäre der heissen Luft, d. i. ca. 2 St. abgekürzt.

Wenn ich am Schlusse der Heissluftversuche die Resultate zusammenfassen soll, so hat diese Beeinflussung die Resorption beim Hunde grösstentheils mächtig, beim Menschen in geringer Weise angeregt.

Den Grund für diesen Unterschied zwischen Thier und Mensch sehe ich darin, das der Letztere in viel empfindlicherer Weise auf die Heissluftapplication mit Oedem u. s. w. antwortet, dies Oedem beeinträchtigt vorerst die Versuche. Es mag auch sein, dass der Druck, den die straff anliegende menschliche Haut auf infiltrirtes, subcutanes Gewebe ausübt, so zu sagen ein Resorptionsmaximum annähernd herbeiführt, welches durch die Heissluftanwendung nur wenig gesteigert werden kann.

Ueber die frühere experimentelle Bearbeitung des Kälteeinflusses auf die Resorption habe ich oben berichtet. Die Resultate der quantitativen Untersuchung bestätigen die hemmende Wirkung der Kälte.

Die Versuchshunde wurden an einer Extremität in einem mit Eiswasser von 5—7° gefüllten Eimer gestellt, die Pfote mit einem Gewicht beschwert.

1. Versuch (Bernhardiner).

1. VII. 1901. Der Hund wird von 4 h. 7 m. bis 4 h. 30 m. an dem l. Hinterbein abgekühlt (abgelesene Temperaturen 5½°, 6°, 7°) dann Injection von 20 ccm 10 Proc. Milchzuckerlösung subcutan.

Hierauf wiederum Abkühlung.

Nach Ablauf der 2. Stunde Katheterismus:

160 ccm Urin mit 0,15 Proc. = 0,240 g.
Gewöhnliche Ausscheidung 0,675 „

2. Versuch (Derselbe Hund).

6. VII. 1901. 3 h. 50 m. — 4 h. 5 m. Abkühlung des rechten Hinterbeins in Eiswasser.

4 h. 5 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung subcutan.

Nach 2 Stunden:

158 ccm Urin 0,12 Proc. = 0,189 g Milchzucker.

Die Kälte hat in beiden Versuchen eine Herabsetzung der Resorption um ca. den dritten Theil zur Folge gehabt.

3. Versuch (Jagdhund).

8. VII. 1901. 4 h. 48 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

Nach 2 Stunden:

158 ccm Urin 0,5 Proc. = 0,790 g.

4. Versuch (Derselbe).

28. VII. 1901. Abkühlung in Eiswasser ¼ Stunde. 4 h. 13 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

Nach 2 Stunden:

129 ccm Urin 0,05 Proc. = 0,094 g.

Dann wird die Abkühlung aufgegeben.

Nach 3. Stunde:

125 ccm 0,05 Proc. = 0,062 g.

Die obigen Versuche zeigen den hemmenden Einfluss der Kälte auf die Resorption sehr deutlich.

Die von Kossa[1]) gefundene Wirkungslosigkeit von Giften, welche unter dem Einfluss der Kälte stehenden Gliedern einverleibt wurden, ist wohl so zu erklären, dass das Gift allmählich und in kleinen Mengen resorbirt und wirkungslos ausgeschieden ist, sodass eine Vergiftung nach Aufgabe der Kälteanwendung nicht mehr eintreten konnte.

Ein zweites, die Resorption hemmendes Mittel, die verticale Suspension, möchte ich im Anschluss an die Kälte besprechen. Mann kennt bis jetzt die Wirksamkeit der Hochlagerung auf die Resorption nur aus der Praxis. Man weiss seit langer Zeit, dass man Glieder, an denen infectiöse Processe spielen, deren Verallgemeinerung man verhüten will, zweckmässig hochlagert, die Erfahrung spricht also für Verlangsamung der Resorption, und die Versuche mit Zuckerinjectionen führen den bis jetzt fehlenden Beweis.

Es wurden nur Versuche am Arm gemacht, und zwar wurde dieser stets vertical aufgehängt.

Versuche mit Hochlagerung.

1. 28jähr. Mann. Injection von 10 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Ellbogenhaut.

1. Stunde 72 ccm 0,15 Proc. = 0,108 g.
2. " 50 " 0,37 " = 0,185 "

2. Derselbe. Injection derselben Menge nach vorhergehender Hochlagerung während 5 Minuten

1. Stunde 120 ccm — Proc. = — g.

Hochlagerung aufgegeben

2. Stunde 66 ccm 0,37 Proc. = 0,244 g.

3. 31jähriger Mann. Injection von 10 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

1. Stunde 70 ccm 0,15 Proc. = 0,105 g.
2. " 81 " 0,16 " = 0,129 "
3. " 86 " 0,15 " = 0,129 "

4. Derselbe. Injection derselben Menge mit Hochlagerung.

1. Stunde 55 ccm Urin 0,05 Proc. = 0,027 g
2. " 33 " " keine Reaction.

Herabnahme des Armes:

3. Stunde 30 ccm Urin 0,31 Proc. = 0,093 g.

5. Derselbe. Hochlagerung. Während der Hochlagerung kann keine Zuckerreaction nachgewiesen werden.

6. Derselbe mit Hochlagerung. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

1. Stunde 82 ccm 0,17 Proc. = 0,139 g
2. " 25 " 0,72 " = 0,180 "

1) Siehe oben.

Herabnahme des Armes

3. Stunde 29 ccm 0,55 Proc. = 0,159 g.
4. " 26 " 0,30 " = 0,078 "

Die Hochlagerung ist mithin ein starkes resorptionshemmendes Mittel, jedoch darf bei dem Versuch die Menge der injicirten Flüssigkeit keine zu grosse sein, denn dann sinkt dem Gesetz der Schwere folgend die Flüssigkeit centralwärts, und man erhält als Resultat eine Beschleunigung der Resorption. Man würde dies sehr schön beweisen können, wenn man dieselbe Menge Milchzucker in concentrirter Form und im Controlversuch stark verdünnt einspritzen könnte, jedoch verbietet sich ein derartiger Versuch beim Menschen wegen der Nebenerscheinungen. Man würde voraussichtlich bei der concentrirten Lösung unter Einfluss der Hochlagerung sehr wenig, bei der stark verdünnten weit mehr resorbirt finden.

Die Hochlagerung dient also zwei Zwecken, sie vermag die Resorption infectiöser Processe hintanzuhalten, und das Verschwinden von Oedemen, Ergüssen u. s. w. zu beschleunigen. Der letzte Vorgang verdient eigentlich den Namen „Resorption" kaum, da es allein das Schwergewicht ist, was die Flüssigkeit abwärts sinken lässt.

Am Schlusse der localen Beeinflussungsmittel will ich noch über die Stauungshyperämie nach Bier berichten.

Man setzt durch die Anlegung einer Stauungsbinde ein mechanisches Hinderniss für das Abströmen des Blutes. Nach den frühern Ansichten über den Vorgang der Resorption, die der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes den grössten Antheil an der Beförderung der Resorption zuschrieben, müsste eine Stauung des Blutes eine starke Verlangsamung hervorrufen; diese finden wir jedoch, wie die folgenden Versuche zeigen, nur während der Zeit der Stauung, nach ihrer Abnahme steigt die Resorption.

Versuche mit Stauungshyperämie.

1. 15jähriger kräftiger Junge. Gewöhnliche Ausscheidung bei Injection

von 15 ccm = 1. Stunde 0,309 g.
2. " 0,257 "

2. Derselbe. Nach Injection derselben Menge Stauung am Oberarm.

1. Stunde 78 ccm 0,16 Proc. = 0,124 g.

Nach 1. Stunde Stauung abgenommen.

2. Stunde 80 ccm 0,45 Proc. = 0,360 g.
3. " 67 " 0,30 " = 0,201 "

3. 14jähriger Junge. 7. III. 1901. Anlegung der Stauungsbinde 11 h. 34 m.; Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösnng 11 h. 36 m.

1. Stunde 35 ccm Urin 0,50 Proc. = 0,175 g.

Nach 1 Stunde Abnahme der Binde.

2. Stunde 95 ccm Urin 0,42 Proc. = 0,399 g.

Kein Controlversuch.

4. 26jähriger Mann. Injection von 15 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung in r. Unterarm, nachdem vorher 12 Minuten Stauung gemacht war. Die Stauung wird 1 Stunde lang fortgesetzt.

1. Stunde	385 ccm	— Proc. =	— g.
2. "	72 "	0,30 "	= 0,216 "
3. "	34 "	0,56 "	= 0,190 "

Die Verlangsamung der Resorption während der Zeit der Stauung ist also recht deutlich, ebenso auch die Vermehrung nach ihrer Aufgabe. Es wäre deshalb falsch, die Stauungshyperämie zu den resorptionshemmenden Mitteln zu rechnen, da der Enderfolg eine Beschleunigung der Resorption ist. Auf die Wichtigkeit, welche diese Resultate für das Verständniss der Wirksamkeit der Hyperämiemittel haben, komme ich unten noch zurück.

Soweit die localen Beeinflussungsmittel.

Mehr des physiologischen Interesses halber als mit Rücksicht auf die Verwerthbarkeit in der Praxis führe ich schliesslich noch zwei allgemeine Beeinflussungsmittel, den Aderlass und den Hunger, an, die heute ganz in den Hintergrund des Interesses getreten sind.

Wie aus der Anfangs angeführten Uebersicht über die früheren Versuche hervorgeht, waren die Ansichten über die Wirkung des Aderlasses sehr verschieden und gaben eine Zeit lang Anlass zu den entgegengesetztesten Urtheilen.

Die Resultate von Magendie haben, wenn auch aus unphysiologischen Versuchen gewonnen, die Ansicht der spätern Autoren zu Gunsten der resorptionsbefördernden Wirkung des Aderlasses beeinflusst, es fehlte jedoch bis heute noch ein physiologisch angestellter einwandsfreier Versuch.

Versuche mit Aderlass.

1. Grosser Bernhardinerhund. Gewöhnliche Ausscheidung nach Injection von 20 ccm in 2 Stunden 0,675 g.

2. Derselbe. 9. VII. 1901. Aderlass, Entnahme von ca. 150 ccm Blut. Sofort darauf 4 h. 55 m. Injection von 20 ccm.

Ausscheidung in 2 Stunden 87 ccm 0,75 Proc. = 0,652 g.

3. Fuchshund. Gewöhnliche Ausscheidung, nach Injection von 20 ccm 0,525 g.

4. Derselbe. 3. VII. 1901. Aderlass, Entnahme von ca. 115 ccm. Sofort danach 4 h. 34 m. Injection von 20 ccm.

Ausscheidung in 2 Stunden = 151 ccm 0,66 Proc. = 0,996 g.

5. Alter, ziemlich schwacher Jagdhund. 12. VII. 1901. 4 h. 48 m. Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

Nach 2 Stunden

88½ ccm 0,90 Proc. = 0,792 g.

6. Derselbe. 27. VII. 1901. Aderlass ca. 250 ccm. Sofort darauf Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

Nach 2 Stunden

123 ccm Urin 0,35 Proc. = 0,430 g.

Den Hund hatte der Blutverlust sehr angegriffen, er lag vollkommen still in dem Stoffwechselkäfig auf der Seite.

7. Fuchshund (s. Versuch 3). Gewöhnliche Ausscheidung 0,525 g.

8. Derselbe. 19. VIII. 1901. Hat vor 24 Stunden zuletzt gefressen. Aderlass 100 ccm. Sofort darauf am andern Bein Injection von 20 ccm 10 proc. Milchzuckerlösung.

1. u. 2. Stunde 43 ccm mit 2,0 Proc. = 0,860 g.

Versuche mit Hunger.

1. Mittelgrosser Hund. 15. VI. 1901. 4 h. 14 m. Injection von 20 ccm in l. Hinterbein.

1. u. 2. Stunde 365 ccm Urin 0,125 Proc. = 0,456 g.

2. Derselbe Hund. 10. VII. 1901. Vor 21 Stunden letzte Nahrung. 4 h. 8 m. Injection derselben Menge.

1. u. 2. Stunde 54 ccm 1,05 Proc. = 0,567 g.

3. Derselbe Hund. 7. VI. 1901. Vor 21 Stunden letzte Nahrung. 9 h. 56 m. Injection derselben Menge.

1. u. 2. Stunde 70 ccm Urin 0,75 Proc. = 0,525 g.

4. Derselbe Hund. 20. VI. 1901. Vor 75 Stunden letzte Nahrung. 3 h. 43 m. Injection derselben Menge.

1. u. 2. Stunde 20 ccm 5,5 Proc. = 1,10 g.

5. Derselbe Hund hungert seit 21. VI. Mittags 1 Uhr, also wieder 75 Stunden. 24. VI. 1901. 4 h. 18 m. Injection derselben Menge.

1. u. 2. Stunde 27 ccm Urin, 3,5 Proc. = 0,945 g.

6. Derselbe Hund hungert weiter. 26. VI. 1901. 3 h. 58 m. Injection derselben Menge.

1. u. 2. Stunde 23 ccm 2,75 Proc. = 0,632 g.

7. Grosser Bernhardiner. Gew. Resorption in 2 Stunden = 0,675 g.

8. Derselbe Hund hat die letzte Nahrung am 16. VI. 1901 Mittags 1 Uhr bekommen. 18. VI. Nachmittags 4 Uhr Injection derselben Menge.
1. u. 2. Stunde 126 ccm 0,35 Proc. = 0,441 g.

9. 23. VI. 1901. Derselbe Hund hat seit 20. VI. Mittags 1 Uhr gehungert. 5 h. 9 m. Injection derselben Menge.
1. u. 2. Stunde 55 ccm 1 Proc. = 0,550 g.

10. Derselbe Hund bekommt 23. VI. Abends 7 h. 30 m. Fressen und hungert dann bis 27. VI. 4 h. 7 m. Injection derselben Menge.
1. u. 2. Stunde 60 ccm 0,85 Proc. = 0,510 g.

Dieser Hund hat also unter dem Einfluss des Hungers weniger ausgeschieden als gewöhnlich, und zwar ist dies derselbe Hund, der auch unter dem Einfluss des Aderlasses keine Vermehrung der Aufsaugung hatte.

Wir sehen also die Versuche mit Aderlass und Hunger ganz verschieden ausfallen. Es war von vornherein anzunehmen, dass es nicht gleichgültig für die Grösse der Resorption bleiben konnte, wenn ein Hund einen oder viele Tage hungerte, wenn er 100 ccm oder ein Vielfaches dieser Menge an Blut, vielleicht bis zur allgemeinen Anämie verlor.

So sind denn auch die Versuche wohl durch die verschieden grosse Zeit des Hungers oder die wechselnde Grösse der Blutverluste zu erklären.

Sehen wir von dem einen Hunde ab, der auch bei einem Blutverluste von 150 ccm keine Beeinflussung der Ausscheidung zeigt, so haben wir bei einem Blutverluste von 100 und 115 ccm eine starke Beschleunigung, bei einem solchen von 250 ccm eine starke Herabsetzung der Resorption. Es liegt also nahe, den Wechsel in der Ausscheidung quantitativ zu erklären und anzunehmen, dass mässige Blutverluste die Resorption beschleunigen, starke, das Thier sehr schwächende dagegen dieselbe verzögern. Beim Hunger sehen wir dieselbe Wirkung auf die Aufsaugung, bei dem einen Hunde sehr deutlich die in zwei Versuchen festgestellte starke Vermehrung bei 75stündigem Hunger, dagegen den Abfall der Ausscheidung, als die Nahrungsentziehung noch 2 Tage länger ausgedehnt wurde.

Versuche ich zum Schluss die verschiedenen Beeinflussungen und Resultate noch einmal zusammenzustellen und von gemeinsamen Gesichtspunkten aus zu betrachten, so liegt eine Unterscheidung in beschleunigende und verlangsamende Beeinflussungsmittel der Resorption, die zum Theil allgemeiner, zum Theil localer Natur sind, am nächsten.

Zu den beschleunigenden localen Mitteln gehören: Heissluftanwendung und Stauungshyperämie, zu den verlangsamenden localen: Hochlagerung und Kälte, wenn man von der Esmarchschen Blutleere absieht, welche die Resorption völlig aufhebt. Die allgemeinen Mittel Aderlass und Hunger wirken in gewissen Grenzen beschleunigend, unter- und oberhalb derselben verlangsamend.

Es liegt nun nahe, bei den gemeinsam wirkenden Mitteln ein Moment zu suchen, welches diese Gemeinsamkeit der Wirkung erklärt. Für manche ist das leicht, für andere stösst man auf Schwierigkeiten. So ist der gemeinsame, die Resorption hemmende Factor bei der Kälte und der Hochlagerung wohl mit Sicherheit in der Anämie, welche beide Mittel hervorrufen, zu suchen. Die Anämie bei Hochlagerung ist eine solche in ganz reiner Form, während bei der Kälte auch die Wirkung der Temperaturherabsetzung auf die Osmose, Diffusion und Imbibition im Sinne der Behinderung in Rechnung zu ziehen ist.

Ebenso nahe liegt es, bei der die Aufsaugung befördernden Wirkung der Hyperämiemittel, der Heissluft- und der Stauungshyperämie, in der Hyperämie den beiden gemeinsamen Factor für die Beschleunigung zu suchen. Unterstützt wird diese Annahme noch durch die entgegengesetzte Wirkung der Anämiemittel.

Schwieriger dagegen erscheint es, den gemeinsamen Grund für die befördernde Wirkung der Hyperämiemittel und der depletorischen Mittel, des Aderlasses und des Hungers, zu finden. Ein solcher ist wohl auch mit Sicherheit auszuschliessen, vielmehr ist bei den depletorischen Mitteln nach einem andern Grunde zu suchen, und der findet sich ungezwungen in dem Wasserverlust der Gewebe.

Gehen wir näher auf den Resorptionsvorgang bei einer subcutan einverleibten Zuckerlösung ein, so kommt sie wohl so zu Stande, dass vermöge des hohen diosmotischen Aequivalentes ein starker exosmotischer Strom vom Blut zu dem Ort der Einverleibung stattfindet. Je grösser dieser sein kann und je rascher er vor sich geht, desto früher wird der diosmotische Ausgleich beendet sein und die Zuckerlösung zu einer solchen Verdünnung kommen, in der sie resorbirt werden kann.

Von Seiten der Hyperämiemittel findet dieser Vorgang eine grosse Unterstützung. Die Heissluftbehandlung schafft eine starke Blutwallung zur Stelle, die Osmose wird in ungewöhnlich schneller Weise vor sich gehen können, da viel Blut vorhanden ist, da ferner

an Stelle des eben im Dienste der Osmose thätig gewesenen Blutquantums schnell ein anderes noch indifferentes tritt und endlich die vermehrte Strömung des Blutes in diesem Theile des Kreislaufs transportirt die ins Blut gelangte Zuckermenge rasch zu den Ausscheidungsorganen.

Als beförderndes Mittel für die Osmose kommt noch die Wärme hinzu, unter deren Einfluss sowohl diese als die übrigen physikalischen Vorgänge, die Diffusion und Imbitition, bekanntlich schneller von Statten gehen.

Auch die Stauungshyperämie schafft Verhältnisse, welche den Resorptionsvorgang beschleunigen müssen. Vor Allem scheint mir in dieser Richtung neben der Blutfülle der Resorptionsgegend das Oedem von Wichtigkeit zu sein, welches bei der Stauungshyperämie stets beobachtet wird. Mit Hülfe dieses Oedems wird der diosmotische Ausgleich rasch vor sich gehen können. So lange die Stauungsbinde liegt, ist die Fortschaffung des gelösten Stoffes noch erschwert, nach Wiederherstellung des freien Abflusses tritt dieselbe rasch ein.

Wenn es mithin für diese beiden Formen der Hyperämie, der Heissluft- und der Stauungshyperämie, erwiesen ist, dass sie resorptionsbefördernd wirken, dann ist es für *jede andere Form der Hyperämie* ebenso anzunehmen, denn grössere Extreme giebt es wohl kaum als diese beiden Formen. So kommen wir wieder zu der Ansicht, die bereits früher Geltung hatte, der *Blutreichthum* der Gewebe — *in irgend einer Form* müssen wir allerdings jetzt hinzusetzen — wirkt befördernd auf die Resorption.

Solange eine andere Erklärung fehlt, müssen wir die Beschleunigung der Aufsaugung bei mässigen Blutverlusten dadurch begründet sehen, dass die Gewebe durch die Abgabe von Flüssigkeit zur vorläufigen Deckung der Blutverluste mit grosser Begierde jede subcutane Flüssigkeitsansammlung an sich zu ziehen versuchen, und dass in Folge der Beschleunigung der Circulation im Capillargebiete (O. *Weber*) die Diffusion in das Gefässsystem rascher vor sich geht. Wird der Blutverlust zu gross, tritt eine allgemeine Anämie mit Darniederliegen der Herzkraft ein, so wird die Circulation eine zu geringe sein, um den Transport zu den Ausscheidungsorganen in der alten Höhe aufrecht zu erhalten, die verlangsamende Wirkung der Blutarmuth gewinnt dann über die beschleunigende der Wasserarmuth der Gewebe die Oberhand.

Der Werth der Beeinflussungsmittel und ihre Eignung zur prak-

tischen Anwendung ist verschieden gross. Von den allgemeinen Mitteln werden wir kaum Anwendung machen können, früher wurden auch sie vielfach herangezogen. Heute stehen uns so ausgezeichnete locale Mittel zur Verfügung, dass die allgemeinen als gänzlich überflüssig verlassen werden können.

Die Hyperämiemittel in der verschiedensten Form, besonders als heisse Luft und Stauungshyperämie, stellen unsere vornehmsten Hülfsmittel zur Beförderung der Resorption dar, während Kälte und Hochlagerung wichtige Mittel zur Verhütung einer unerwünschten Resorption sind.

X.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

164. Ueber die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Dimethylsulfates) und einiger verwandter Ester der Fettreihe.

Von

Dr. med. **S. Weber,**

II. Assistent des Instituts.

Die Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen gaben 3 Vergiftungsfälle, darunter 2 tödtlich verlaufene, welche im Jahre 1900 durch den seit Kurzem in der chemischen Industrie vielfach verwendeten Schwefelsäuredimethylester (Dimethylsulfat) an einem Chemiker und zwei Arbeitern in einer Fabrik in Waldhof bei Mannheim und in den Anilinwerken L. Cassella in Fechenheim bei Hanau verursacht wurden.

Durch Herrn Dr. F. Engelhorn in Mannheim, Inhaber der Firma Boehringer & Söhne in Waldhof bei Mannheim erhielt Herr Prof. Schmiedeberg Mittheilung von diesen Vergiftungsfällen. Zugleich wurde ihm der Wunsch ausgesprochen, sich über die Ursache der Giftigkeit, die Art der Wirkung und über die zur Verhütung von weiteren Vergiftungen durch diese in der chemischen Industrie bereits eine grosse Rolle spielende Verbindung zu äussern.

Da dieser Ester in toxikologischer Hinsicht vollkommen unbekannt war, so konnten jene Fragen nur auf Grund einer eingehenden toxikologischen Untersuchung beantwortet werden.

Das in dem Folgenden mitgetheilte Material über die drei Vergiftungsfälle haben uns die Herren Medicinalrath Dr. Heuck-Mannheim, Dr. Witzenhausen-Mannheim, Oberarzt Dr. Zuschlag-Hanau, Dr. A. Marquardt-Fechenheim mit grösster Zuvorkommenheit zur Verfügung gestellt. Ihnen sei hierfür der verbindlichste Dank ausgesprochen.

I. Vergiftungsfälle mit Dimethylsulfat am Menschen.

I. Fall[1]). Kn. 48 jähriger, kräftiger Fabrikarbeiter war am 25. IX. 1900 4 Stunden lang in einem Raume (der Anilinfabrik Fechenheim) an einem Kessel beschäftigt, aus welchem sich „graue Dämpfe" von Dimethylsulfat entwickelten. Nach kurzer Zeit bekam er brennende heftige Schmerzen in der Brust und im Rachen, die Augen schmerzten und thränten. K. musste sich krank melden und wurde nach 48 Stunden in bereits vollkommen hoffnungslosem Zustande in das Krankenhaus eingeliefert.

Der objective Befund ergab: 60—70 keuchende von lautem Trachealrasseln begleitete Athemzüge in der Minute, Pneumonie beider Unterlappen, weisse Verfärbung der Uvula und eines Theiles der hinteren Pharynxwand. Coniunctivae palpebrarum beiderseits cyanotisch, mit Aetzschorfen von über Stecknadelkopfgrösse bedeckt.

Temp. 39°. Puls 160, klein. Im sauren Urin, specifisches Gewicht 1023, Spuren von Eiweiss und zahlreiche fein granulirte Cylinder. Kein Zucker.

Noch am Tage der Aufnahme starb Patient. Aus dem ausführlichen Sectionsprotokoll sei folgendes mitgetheilt.

Zahlreiche bis linsengrosse Petechien zu beiden Seiten des Sulcus longitudinalis in der Pia.

Schleimhaut der Spitze der Uvula im Umkreise von 4 mm bräunlich verfärbt und total zerstört. Die Schleimhaut der hinteren Pharynxwand zeigt die gleiche Beschaffenheit. Die Mucosa Laryngis, Tracheae und der grossen Bronchen ist bräunlich gelb verfärbt und vollständig zerstört. Sie lässt sich mit dem Finger überall als schmutzig braune Masse wegwischen. Ueberall tritt die unter der Mucosa gelegene Bindegewebeschicht frei zu Tage. Beide Unterlappen der Lunge hepatisirt. An der Aussenseite der Lunge zahlreiche miliare Petechien. Letztere auch auf dem äusseren und inneren Blatte des Herzbeutels. Am Endocard des linken Ventrikels namentlich an den Papillarmuskeln sehr zahlreiche Petechien, desgleichen in der Schleimhaut des Duodenum und in der Schleimhaut des Nierenbeckens. Nierenkapsel schwer abziehbar, Nierensubstanz getrübt, Leber: Trübe Schwellung des Parenchyms.

II. Fall[2]). Dieser Fall betrifft den Arbeiter Sch., welcher mit dem Arbeiter K. gleichzeitig in dem Raume gearbeitet hatte, aber mit mehr vom Kessel abgewendetem Gesichte dem älteren K. behilflich gewesen und nur kürzere Zeit der Einwirkung der Dämpfe ausgesetzt war. Bei Sch. verlief die Krankheit günstiger. Sch. ein 19jähriger blasser Mann bekam bei der betreffenden Arbeit heftigen Thränenfluss, Hustenreiz und Brennen in der Brust, erhebliche Röthung der sichtbaren Schleimhäute und begab sich sofort in ärztliche Behandlung. In der ersten Woche beherrschten ein äusserst quälender Husten, rauhe Stimme, heftige Schmerzen beim Schlucken, starkes Brennen hinter dem Sternum und

---

1) Nach den Mittheilungen der Herren Oberarzt Dr. Zuschlag, Landkrankenhaus Hanau und Dr. Marquardt, Fechenheim.

2) Nach den Notizen des Herrn Dr. Marquard, Fechenheim.

Dyspnoë das Krankheitsbild. Inhalationen ganz schwacher Sodalösung und Eisblase auf die Brust linderten die Beschwerden. Vom dritten Tage ab expectorirte Pat. ein reichliches schleimig eitriges, oft mit Blut vermischtes Sputum. Wiederholt erbrach Pat. erhebliche Schleimmengen. Die anfänglich rauhe Stimme hellte sich in der 3. Woche auf. Gegen Ende der 4. Woche nahm der Auswurf an Menge und Eitergehalt ab, Patient erholte sich langsam. Temperatur stets unter 38°. Urin stets frei von Eiweiss. Das Körpergewicht hatte um 6 kg abgenommen. Nach 9 Wochen waren die krankhaften Erscheinungen seitens der Respirationsorgane geschwunden, doch erwies sich die bestehende Coniunctivitis als äusserst hartnäckig. Nach Ablauf von 3 Monaten war Sch. wieder arbeitsfähig.

III. Fall[1]). Dr. H., Chemiker, hatte sich am 13. Sept. 1900 Vormittags beim Arbeiten mit etwa 20 g Dimethylsulfat durch Zerspringen des Kolbens die Kleider begossen, Anfangs nicht viel bemerkt, erst am Abend heftige Schmerzen am Leib und an den Beinen, sowie Augenschmerzen und Brennen in der Luftröhre verspürt. Die Erscheinungen erreichten sehr schnell eine derartige Intensität, dass der am nächsten Morgen in der Frühe herbeigerufene Arzt Dr. Witzenhausen am Abdomen, Genitalien und Oberschenkeln ausgedehnte Verbrennungen (Aetzungen) I. bis III. Grades, schwere Pharyngitis, Tracheitis, Bronchitis mit fortwährendem quälenden Husten, sowie ödmatöse Schwellung der Augenlider mit heftiger Coniunctivitis und Lichtscheu constatiren konnte.

Eine Infitration einzelner Lungenparthien war nicht nachzuweisen. Von Seiten des Herzens keine abnormen Erscheinungen. Der Puls war unregelmässig, etwas beschleunigt, das Sensorium frei, Nervensystem ohne Besonderheiten.

Unter der ärztlichen Behandlung nahm die Coniunctivitis und Pharyngitis in den ersten 3 Tagen ab, auch die Brandwunden an der Haut besserten sich. Die Secretion aus den Bronchen wurde sehr profus, die Expectoration sehr mühsam und es stellten sich die Erscheinungen einer Lungenentzündung ein, mit starkem Fieber, Icterus, hoher Pulsfrequenz, reichlichem Albumengehalt des Harns, welcher der Patient am vierten Tage nach der Inioxication erlag. Eine Section wurde nicht vorgenommen. Herr Dr. Witzenhausen bemerkt ausdrücklich, dass die Aetzwunden nicht so ausgedehnt waren, um ihrerseits allein den Tod bewirken zu können.

II. Vergiftungsversuche mit Dimethylsulfat an Thieren.

Das Dimethylsulfat ist eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Sp. G. 1,33, welche bei 188° unzersetzt siedet. Der Körper löst sich leicht in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, dagegen nicht in Wasser, fetten Oelen und Natriumcarbonat. Beim Zusatz von wenigen

1) Nach den Gutachten des Herrn Medicinalrath Dr. Heuck, Mannheim, des Herrn Dr. Witzenhausen, Mannheim, privaten Mittheilungen des letzteren Herrn und den Acten der Berufsgenossenschaft der chem. Industrie.

Tropfen Aether zu Olivenöl lässt sich eine klare Lösung erzielen. Durch vorsichtiges Verdünnen der alkoholischen Lösung mit Wasser gelingt es, stark wasserhaltige Lösungen herzustellen, deren Anfangs fast neutrale oder ganz schwach saure Reaction beim Stehen stärker sauer wird. Das verwendete Dimethylsulfat gab beim Schütteln mit Wasser nur Spuren freier Schwefelsäure ab.

Der Geruch des Dimethylsulfates ist bei Zimmertemperatur schwach esterartig. Schon beim leichten Erwärmen auf etwa 50° stösst die Substanz graue Nebel aus, welche bei Wasserbadtemperatur sehr bedeutend werden und aus dem unzersetzten Körper bestehen. Beim Kochen mit Wasser, Ammoniak, Alkali oder Säuren zersetzt sich das Dimethylsulfat leicht. In den condensirten Dämpfen des Dimethylsulfat war freie Schwefelsäure nicht vorhanden.

Zur Untersuchung der Giftwirkung des Dimethylsulfates wurden nach Vorversuchen an Fröschen hauptsächlich Kaninchen verwendet.

Statt einer zusammenfassenden Beschreibung theile ich von zahlreichen von mir ausgeführten Versuchen einige wenige hier als Beispiel mit.

1. Einreibung des Dimethylsulfates in die Haut.

Versuch 1.

Kaninchen 3,0 kg. Die Haut wurde in grosser Ausdehnung, vom Angulus scapulae bis zur Spina ilei einer Rumpfhälfte durch Rasiren von den Haaren befreit, die dabei gesetzten kleinen Substanzverluste 3 Tage lang vernarben gelassen und dann etwa 5 ccm Dimethylsulfat auf diesem Bezirk verrieben. Nach der Application blieb das Thier noch etwa 1 Stunde aufgespannt. Es stellte sich lebhafte Röthung der Haut ein. Durch die theilweise Verdampfung der Substanz von der heissen Körperoberfläche trat ein die Athmungsorgane stark reizender Geruch auf. Nach etwa 3 Stunden wurde die Athmung des Thieres rasselnd, dyspnoisch, die Coniunctiven geriethen in leichten Reizzustand. Exitus nach 22 Stunden unter zunehmender Dyspnoë und Hinfälligkeit. Krämpfe wurden nicht beobachtet. Autopsie: Starke Hyperämie der bearbeiteten Hautstelle, Venen an der Unterseite der Haut sehr stark injicirt, Laryngitis (Oedema glottidis?), Tracheitis, Pharyngitis. Submucöse Haemorrhagien in diesen Organen. Lungen, Nieren, ohne Besonderheiten.

Versuch 2.

Kaninchen 1,6 kg. Eine ca. 25 qcm grosse, durch Scheeren enthaarte Hautfläche wurde in 3, je 5 Tage auseinanderliegenden Zeiten mit der Substanz behandelt. Der Appetit verminderte sich nicht, objective Vergiftungserscheinungen wurden nicht beobachtet, doch nahm das Thier 350 g in dieser Zeit ab. Das Thier wurde getödtet. Bei der Autopsie erwies sich die betreffende Hautpartie stark verdickt, mikroskopisch waren

Blutungen in den tieferen Schichten der Cutis, Leukocyteninfiltrationen, starke Verbreiterung der Bindegewebsmassen und eine ganz dünne, vielfach abgehobene, hornartige Epidermislage zu sehen.

2. Einathmung der Dämpfe des Dimethylsulfates.

Versuch 3.

Kaninchen 1,7 kg. Das Thier athmete unter einer etwa 100 Liter fassenden Glasglocke mit sehr viel Luft vermischte Dämpfe des D. ein, die in einem Kolben durch leichtes Erwärmen der Substanz erzeugt, in schwachem Strome durch ein Wasserstrahlgebläse in die Glocke hinein, und unten wieder abgesaugt wurden. Dieser Athmosphäre blieb das Thier 10 Minuten ausgesetzt. Ausser einiger Unruhe und fortgesetztem Wischen der Schnauze und Augen mit den Pfoten zeigte das Thier keine auffallenden Erscheinungen. Bei der Herausnahme bemerkt man starkes Thränen der Augen und Salivation. Im Laufe von 1 1/2 Stunde bildete sich eine heftige Entzündung der Conjunctiven mit parenchymatöser Trübung der Corneae aus. Die Athmung wurde laut rasselnd, angestrengt, eine profuse Schleim- und Speichelsecretion aus dem Mund stellte sich ein. Nach 24 Stunden ist der Zustand noch unverändert, die Augen sind durch Lidschwellung vollständig verschlossen. Durch Nackenschlag getödtet.

Autopsie: Submucöse Blutungen und Entzündung im Laryux. Starke Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis. Substanzverluste in der Trachea.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich in der Niere punktförmige Blutungen in der Zone zwischen Mark und Rinde.

Versuch 4.

Kaninchen 1,6 kg. Bei gleicher Versuchsanordnung wurde das Thier 12 Minuten den Dämpfen ausgesetzt. Es entwickelten sich bei dem Thiere völlig gleiche Symptome wie bei dem vorigen. Das Thier wurde nach 3 Tagen durch Nackenschlag getödtet. Die Autopsie ergab totale Verätzung der Trachea, der Bronchen, eine ausgedehnte Pneumonie mit theilweiser eitriger Einschmelzung des Gewebes. In den Nieren waren mikroskopisch zahllose kleinste perivasculäre Hämorrhagien im Rindengebiete, aber keine Veränderungen an den Epithelien zu bemerken.

Versuch 5.

Hund 17,5 kg. Athmet unter der Glasglocke 6 Minuten lang die Dämpfe des Dimethylsulfates ein. Noch während des Versuches heftiges Niesen, Thränen der Augen, Abwischen der Augen mit den Pfoten. Nach der Herausnahme niesst und schnaubt der Hund etwa 1 Stunde ununterbrochen, dann tritt ein keuchender trockner Husten auf. Zweimaliges Erbrechen schleimiger Massen. Die Hornhaut trübt sich sehr rasch, die Lider schwellen stark an, reichliches Thränen der Augen. Am Abend, 10 Stunden nach der Vergiftung, sind die Lider völlig verschwollen und verklebt, der Hund hustet sehr viel, ist aber sonst munter und steht mit dem Schwanze wedelnd im Käfig. Am andern Morgen todt aufgefunden.

Autopsie: Schleimhaut des Pharyux stark geröthet und geschwollen, starke Schwellung der Larynx- und Trachealschleimhaut. Larynx, Trachea und die Bronchen, soweit sie sich verfolgen lassen, mit einer durchscheinenden Pseudomembran bedeckt, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als fibrinöse mit Leukocyten durchsetzte Schicht erweist. Oedema pulmonum. An den übrigen Organen wurden keine Abnormitäten bemerkt.

3. Einführung des Dimethylsulfates in den Magen.

Versuch 6.

Kaninchen 2 kg. Erhielt 0,1 g Dimethylsulfat in Gummischleimemulsion mit der Schlundsonde. In den ersten Stunden nach der Injection zeigt das Thier keine Besonderheiten. 9 Stunden nach der Einführung sitzt das Thier zusammengekauert im Käfig, frisst nichts. Nach 17 Stunden todt im Stalle gefunden.

Autopsie: Ausgedehnte Magenätzung. Die Schleimhaut ist theilweise oberflächlich abgestossen, zahlreiche Blutungen in der Mucosa und Submucosa ventriculi. Der Fundustheil des Magens ist am intensivsten verändert.

Versuch 7.

Kaninchen 1,9 kg. Erhält 0,5 g Dimethylsulfat wie im vorigen Versuch. Nach 1 Stunde treten heftige tonische und klonische Krämpfe auf, mit Opisthotonus, Verdrehen der Augen. Die Rückenmuskulatur ist besonders stark betheiligt und schleudert in krampfhaften Contractionen das Thier mit grosser Gewalt durch den Käfig. Die Krämpfe treten in rasch an Zahl und Intensität zunehmenden Anfällen auf, lassen nach $^1/_2$ stündigem Bestehen nach. Es tritt tiefes Coma ein. Während der Anfälle mehrere diarrhoische Entleerungen. Tod 2 Stunden nach der Application in tiefstem Coma.

Autopsie: Hyperämie der Magengefässe, einige Blutungen in der Mucosa fundi ventriculi. Keine Substanzverluste. Unter dem Sinus longitudinalis findet sich in der Pia mater eine etwa 8 mm lange, 2 mm breite Hämorrhagie.

Sonst nichts Abnormes.

Versuch 8.

Kaninchen 1,8 kg. Erhielt an 5 Tagen je 0,075 g in Emulsion. Im Laufe der nächsten 6 Tage im Ganzen 0,61 g bei 2 mal täglicher Einführung mit der Schlundsonde. Dabei blieb der Appetit unverändert gut. Keine Gewichtsabnahme. Auch später unverändertes Wohlbefinden.

Versuch 9.

Kaninchen 1,800 kg. Wie voriges behandelt, doch wurde die Darreichung des Dimethylsulfates, trotzdem das Thier in den letzten 3 Tagen nicht gut gefressen hatte, fortgesetzt und wurden am 12. und 13. Versuchstage je 0,2 g in Emulsion täglich (in 2 Teilen) gereicht. Im Ganzen waren 1,34 g eingeführt. Dabei trat starker Durchfall auf. Am 14. Versuchstage wurde das Thier zur Blutgasuntersuchung entblutet.

Autopsie: Etwa 20 ganz circumscripte, von schwarzen dicken Schorfen bedeckte Substanzverluste im Fundaltheil des Magens, der im Uebrigen blass ist und normale Schleimhaut und normale Dicke zeigt. Nieren blass, in den Markkegeln Blutungen.

Versuch 10.

Kaninchen 2,2 kg. Erhielt 0,1 g in Emulsion mit der Schlundsonde. Ausser mangelnder Fresslust keine Erscheinungen. Nach 24 Stunden wiederum 0,1 g in Emulsion. Das Thier sitzt danach zusammengekauert in der Ecke. Tod 45 Stunden nach der ersten Dosis ohne voraufgehende Krämpfe.

Autopsie: Sehr ausgedehnte Verätzung der Magenschleimhaut. Besonders in der Fundalgegend ist die Magenwand sehr brüchig, hier findet sich eine erbsengrosse Perforation. In der übrigen Magenwand ausgedehnte submucöse Blutungen.

4. Subcutane Injection von Dimethylsulfat.

Versuch 11.

Kaninchen 1,9 kg. 0,1 g Dimethylsulfat werden unter die Oberhaut injicirt. Nach wenigen Minuten starkes entzündliches Oedem um die Injectionsstelle. Im Centrum tritt sehr bald ein schwärzlicher Fleck auf, der bald 5-Pfennigstückgrösse annimmt. 15 Minuten nach der Injection sehr heftige Krämpfe der im Versuch 7 geschilderten Art. Die Anfälle erreichen rasch ihren Höhepunkt, dann lassen sie nach, werden seltener, und nach 2 Stunden tritt der Tod ein.

Versuch 12.

Kaninchen 1,6 kg. 5 ccm Dimethylsulfat subcutan unter die Bauchhaut. Nach 4 Minuten Krämpfe, Tod nach 17 Minuten. Der Umkreis der Injectionsstelle zeigt sich bräunlich verfärbt, stark entzündlich hyperämisch, ödematös.

Versuch 13.

Kaninchen 1,7 kg. Erhält 0,5 g subcutan und gleichzeitig 1,0 g Natriumbicarbonat in 5 proc. Lösung subcutan. Nach 8 Minuten sehr intensive Krämpfe. Tod nach 45 Minuten.

5. Intravenöse Injection von Dimethylsulfat.

Versuch 14.

Kaninchen 1,8 g. Erhält 0,1 g Dimethylsulfat in 8 ccm einer 7 proc. alkoholhaltigen wässrigen Lösung in die Schenkelvene. Nach 2½ Stunden beginnen schnell an Intensität zunehmende Krämpfe mit Opisthotonus, klonischen und tonischen Convulsionen. 4 Stunden nach der Injection lebt das Thier noch, die Krämpfe haben an Intensität abgenommen. Beim Aufbinden des Thieres zur Blutentnahme noch ein heftiger Anfall. (Blutgasbefund cf. unten.)

Versuch 15.

Kaninchen 2,0 kg. Erhält 0,1 ccm Dimethylsulfat in 8 ccm einer 8 proc. alkoholhaltigen wässrigen Lösung in die Schenkelvene, gleich darauf 0,15 Natriumbicarbonic. in 5 ccm Wasser ebenfalls in die Schenkelvene. Nach 25 Minuten beginnen heftige Krämpfe, die mit wechselnder Intensität 4 Stunden beobachtet wurden. In der Nacht stirbt das Thier.

6. Versuche mit Dimethylsulfat am Frosch.

1) Ein Frosch wird unter einer Glasglocke den Dämpfen des Dimethylsulfates ausgesetzt. Nach 2 Minuten ist das Thier nicht mehr im Stande sich vorwärts zu bewegen, macht erfolglose Streckbewegungen der Extremitäten. Die Athmung geschieht unter weitem Aufsperren des Maules. Nach 4 Minuten fällt das Thier bei einer ungeschickten Bewegung auf den Rücken, bleibt hier ruhig liegen und reagirt nicht auf Reize. Die Einwirkung der Dämpfe wird unterbrochen. Das freigelegte Herz macht nur vereinzelte schwache Bewegungen. 7 Minuten nach Beginn des Versuches diastolischer Stillstand des Herzens. Allgemeine Lähmung.

2) Grosser Frosch erhält 0,1 ccm Dimethylsulfat unter die Rückenhaut. Nach einigen Minuten werden die Bewegungen sehr ungeschickt, nach 5 Minuten fällt das Thier auf den Rücken, vermag aber nach vergeblichen Bemühungen sich wieder umzudrehen, was nach drei weiteren Minuten nicht mehr möglich ist. Das Thier ist jetzt völlig reactionslos, 10 Minuten nach der Injection leichte Krämpfe. 5 Minuten später Stillstand des Herzens in Diastole. Allgemeine Lähmung.

7. Wirkungen des Dimethylsulfates.

Aus den mitgetheilten Versuchen ersieht man, dass dem Dimethylsulfat zweierlei Wirkungen zukommen. Erstens eine örtlich ausserordentlich heftig ätzende und zweitens eine nach der Resorption auftretende Allgemeinwirkung.

Aetzende Wirkung des Dimethylsulfates.

Die ätzende Wirkung des Dimethylsulfates tritt an allen Applicationsstellen auf und besteht in einer heftigen Entzündung aller betroffenen Gewebe. Besonders intensiv ist die Einwirkung der Dämpfe auf die Respirationsorgane und auf die Conjunctiven, was aus den mitgetheilten Vergiftungsfällen am Menschen und den Thierexperimenten hervorgeht. Die Einwirkung auf die Haut ist beim Kaninchen wegen des dicken Felles nicht von so heftiger Entzündung und Nekrose gefolgt wie beim Menschen (Fall 3). Die heftige Reizung des Respirationstractus im Versuche 1 erklärt sich aller Wahrscheinlichkeit nach, so dass das Dimethylsulfat von der grossen Hautfläche

theilweise verdampfte und zur Einathmung kam, wie das auch im Falle 3 der Fall gewesen sein wird. Subcutan gegeben hat das Dimethylsulfat keine ausgesprochene phlegmonöse Entzündung sondern nur starke Hyperämie und entzündliche Veränderung des Gewebes zur Folge.

Bei der Application in den Magen wurde im Versuche 10 Perforation des Magens 48 Stunden nach der ersten Gabe gefunden. Diese ist nicht eine Folge directer caustischer Zerstörung der Gewebe durch das Dimethylsulfat, sondern durch einen nekrotischen Gewebszerfall in Folge der heftigen Entzündung zu erklären. Als Reizwirkung von Seiten des Darmes wurden nur in zwei Fällen Durchfälle beobachtet. Alle die verätzten Schleimhautflächen reagirten deutlich alkalisch.

Wirkung des Dimethylsulfates auf das Nervensystem.

Allgemeinerscheinungen traten je nach der Applicationsmethode des Dimethylsulfates in verschiedener Intensität und Geschwindigkeit auf. Bei der Darreichung der Substanz in den Magen und bei der Einathmung der Dämpfe blieben sie meist aus. Doch waren sie hervorzurufen, wenn hohe Dosen gegeben wurden. In einigen der ersten Versuche, wo die Substanz bei Einathmung durch die Trachealcanüle in grösserer Menge und Concentration zur Wirkung kam, traten die Allgemeinerscheinungen ebenso bald auf, wie nach subcutaner Injection.

Sehr heftige allgemeine convulsivische Krämpfe, durch welche die Thiere mit grosser Gewalt herumgeschleudert wurden, in einigen Fällen deutlicher Nystagmus waren die Zeichen der Wirkung nach der Resorption des Dimethylsulfates.

Die Anfälle traten zunächst in schwacher Ausbildung auf, nahmen dann aber sehr schnell an Häufigkeit und Intensität zu, wurden allmählich wieder schwächer, während sich ein immer tiefer werdendes, in etwa 2 Stunden zum Tode führendes Coma und Lähmung ausbildete. Die Athmung war während der Anfälle sehr beschleunigt, aber nicht dyspnoisch, die Herzaction blieb unverändert.

In reiner Form sieht man dies Vergiftungsbild bei subcutaner Injection.

Beim Frosche war die krampferregende Wirkung des Dimethylsulfates nicht ausgesprochen. Es trat bald allgemeine Lähmung ein.

Am aufgebundenen Thiere mit freigelegtem Herzen war die schnelle Abnahme der Energie der Herzsystolen gut zu verfolgen. Nach Einwirkung der Dämpfe auf den Frosch konnte bereits nach 7′ dauernder Herzstillstand der sonst nach 12′—35′ eintritt, beobachtet werden.

8. Grad der Giftigkeit des Dimethylsulfates.

Die tödtliche Dosis für die acute Vergiftung betrug bei der subcutanen Injection 0,05 pro Kilo Kaninchen. Auch vom Magen aus wirken 0,05 pro Kilo manchmal tödtlich, 0,075 dagegen wohl stets nach höchstens 24 Stunden. Bei Kaninchen im Versuche 8 und 9 gelang es, durch längere Zeit fortgesetzte Fütterung mit allmählich steigender Dosis an einem Tage bis 0,15 bez. 0,2 gr. zu geben, ohne dass eine plötzliche Vergiftung auftrat. Im Versuch 8 wurden im Laufe von 14 Tagen 0,98 g gegeben, ohne dass das Thier Vergiftungserscheinungen bot, den Appetit verlor, oder an Gewicht abnahm. Das Thier im Versuche 9 erhielt in 16 Tagen 1,34 g, verlor aber in den letzten 5 Tagen den Appetit und bekam starken Durchfall. Es wurde nicht weiter beobachtet, sondern zum Zwecke der Blutgasanalyse entblutet. Demnach lässt sich allmählich eine nicht unbeträchtliche Menge des Dimesthylsulfates einführen, ohne dass eine Cumulation der Giftwirkung eintritt. Die locale Wirkung dieser fortgesetzten Injectionen auf die Magenwand ist oben bereits (im Versuch 9) erwähnt.

Intravenös in verdünnter alkoholischer Lösung wirkt das Dimethylsulfat nicht stärker als subcutan. Allerdings wurde es in travenös nie unverdünnt gegeben.

Der Tod trat bei mittleren Dosen nach einigen Stunden ein. Ein Kaninchen, welches subcutan 0,3 pro Kilo bekommen hatte, starb 45′ darnach, ein anderes (Versuch 12), das 3,5 ccm pro Kilo subcutan erhielt, nach 17 Minuten.

Vom Magen aus wirkten einmal (Kan. 6) 0,25 pro Kilo in 2 Stunden tödtlich.

Die Krämpfe traten etwa 15 Minuten nach subcutaner Inicition ein.

9. Ursache der Giftigkeit des Dimethylsulfates.

Bezüglich der Art der Wirkung erhebt sich die Frage: Wirkt das Methylsulfat als solches ätzend an der Applicationsstelle und krampferregend nach der Resorption? Man könnte zunächst annehmen, dass bei der leichten Zersetzbarkeit der Ester an der Applicationsstelle Schwefelsäure frei wird und diese einerseits die Aetzungen, andererseits nach der Aufnahme ins Blut eine Alkaliverarmung des Blutes bei den verwendeten Kaninchen hervorruft.

Zunächst sind Schwefelsäureester im Organismus nicht leicht zersetzlich. Ferner sind die Schwefelsäuremengen, die in Form des Dimethylsulfates in den Magen eingeführt sind, sehr gering. Bei

einem Kaninchen hatten 0,1 g Dimethylsulfat (darin 0,076 SO_4) ausgedehnte Magenätzung zur Folge. Diese Säuremenge wäre sicher nicht im Stande gewesen, so ausgedehnte Zerstörungen zu veranlassen.

Für die Alkalientziehung durch die aus dem Dimethylsulfat entstehende Säure sind erstlich die tödtlichen Mengen viel zu klein. Walter[1]) bestimmte als tödtliche Säuredosis 0,7 g Salzsäure pro Kilo Kaninchen. Dieser Menge würden 0,35 g Schwefelsäure aequivalent sein.

Unsere Thiere starben aber bereits nach 0,05 g Dimethylsulfat pro Kilo Thier.

An zwei Kaninchen (No. 24 und 30) wurden auf der Höhe der Vergiftung Blutgasbestimmungen gemacht.

Kaninchen, Versuch 9, erhielt in 16 Tagen im Ganzen 1,34 g Dimethylsulfat (darin 1,02 SO_4), am Tage vor der Blutentnahme 0,2 g in Emulsion per Schlundsonde. Das Thier war sehr schwach, hatte starken Durchfall, keine Krämpfe schien kurz vor dem Tode.

Blutmenge 22,26 ccm.

In 100 Vol. Blut bei 0° und 1 m Hg.

Gesammtgase	= 34,13	Proc.
CO_2	= 20,99	"
O	= 11,45	"
N	= 1,7	"

Kaninchen, Versuch 14, erhält 0,1 g $(CH_3)_2SO_4$ in dünner alkoholischer Lösung intravenös. Blutentnahme 4¼ Std. nach der Injection, als die Krämpfe bereits wieder abgenommen hatten und das Thier im tiefen Coma lag.

Blutmenge 27,97 ccm.

In 100 Vol. Blut bei 0° und 1 m Hg.

Gesammtgase	= 31,32	Proc.
CO_2	= 18,88	"
O	= 10,86	"
N	= 1,58	"

Die Kohlensäuremenge des Blutes ist demnach nicht wesentlich verringert, wie ein Vergleich mit den von Walter erhaltenen Zahlen ergiebt, der bei der ausgesprochenen Säurevergiftung des Kaninchens zwischen 8,8 und 2,1 Volumprocent CO_2 fand.

Zur weiteren Controlle wurde dann noch der Versuch gemacht durch gleichzeitige Alkalidarreichung, die bei säurevergifteten Thieren so eclatante Heilwirkungen hat, die Vergiftungen zu beeinflussen.

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VII. p. 156. Vergl. auch Pohl und Münzer, ebenda. Bd. XLIII. p. 28.

Weder die subcutane (Kaninchen 25) noch intravenöse (Kaninchen 31) Injection hatten einen Einfluss. Berücksichtigt man noch, dass bei Säurevergiftungen Krämpfe nicht vorkommen, so wird man nach dem Gesagten eine solche durch das Dimethylsulfat sicher ausschliessen können.

Dass der Methylalkohol in den geringen hier bestenfalls gebildeten Mengen — aus 0,1 $(CH_3)_2SO_4$ würden etwa 0,05 CH_3OH gebildet werden können — nicht für die geschilderten Giftwirkungen verantwortlich gemacht werden kann, ist ohne Weiteres klar[1]).

Demnach erscheint es unzweifelhaft, dass das Dimethylsulfat als solches sowohl die heftigen localen, wie allgemeinen Wirkungen hervorruft, die im vorhergehenden erörtert sind.

III. Ueber die Wirkungen des Schwefelsäurediaethylesters.

Zum Vergleiche mit dem Dimethylsulfat schien es erwünscht, auch das Diaethylsulfat $(C_2H_5)_2SO_4$ auf seine Wirkungen zu untersuchen.

Das Diaethylsulfat verhält sich chemisch dem Dimethylester sehr ähnlich. Es ist eine farblose ölige Flüssigkeit vom sp. G. 1,184, welche bei 208° nicht unzersetzt siedet. Ich gebe für die Wirkungen des Körpers nur wenige Beispiele aus einer grösseren Versuchsreihe.

Versuch 1.

Kaninchen 2,6 kg. Erhält 0,5 g Diaethylsulfat in Emulsion mit der Schlundsonde. Danach keine merkbaren Wirkungen. Nach 2 Tagen, in denen das Thier durchaus normales Verhalten geboten hatte, erhält es 1,5 ccm in Emulsion mit der Schlundsonde. Nach 1/2 Stunde treten äusserst heftige, mit gewaltsamem Umherschleudern des Thieres verbundene, sowie heftige, mastikatorische Krämpfe mit Opisthotonus auf. Nystagmus. Tod nach 1 1/2 Stunde.

Section: Starke Injection der Magengefässe, keine Aetzungen oder Hämorrhagien.

Versuch 2.

Kaninchen 1,6 kg. Erhält 0,5 ccm der unverdünnten Substanz subcutan injicirt. Nach 40 Minuten sehr heftige Krämpfe. Tod nach 1 1/4 Stunde.

Section: Lungen hyperämisch, die Gegend der Injectionsstelle zeigt geringes sulziges Oedem.

Versuch 3.

Kaninchen 2,0 kg athmet durch Trachealcanüle die durch Erwärmen

1) G. Baer, Beiträge zur Kenntniss d. acuten Vergiftung mit verschiedenen Alkoholen. Diss. Berlin. 1898. 7,2—9,2 g Methylalkohol pro Kilo Thier wurde als tödtliche Dosis gefunden.

von Diaethylsulfat erzeugten Dämpfe ein (1/4 Stunde lang). Danach zeigt das Thier 4 Stunden später noch keinerlei Reiz- oder Allgemeinerscheinungen.

Versuch 4.

Kaninchen 1,7 kg. (Analog dem Thier des Versuches 3 mit Dimethylsulfat, behandelt.) Wird an 5 Tagen in der grossen Glasglocke je 15′ den Dämpfen des Diaethylsulfates ausgesetzt, an den letzten beiden Versuchstagen 2 mal täglich je 15 Minuten. Darauf wird das Thier noch 8 Tage lang beobachtet, ohne die geringsten Krankheitserscheinungen zu bieten. Dann wird das Thier getödtet. Die Section ergiebt normalen Befund von Trachea und Lungen.

Die Einreibung des Diaethylsulfates in die Haut hatte weder locale noch allgemeine Wirkungen.

Frösche, die der Einathmung der Diaethylsulfatdämpfe ausgesetzt wurden, zeigten kurzdauernde Krämpfe und später allgemeine Lähmung. Das Herz stand in Diastole still. Bei subcutaner Injection traten dieselben Erscheinungen auf.

Es ergab sich also, dass dem Diaethylsulfat die ätzenden Wirkungen im Wesentlichen fehlen, dass dagegen in Folge der Resorption Convulsionen und Lähmung in derselben Weise wie nach Dimethylsulfat zu Stande kommen. Da sich nun das Diaethylsulfat noch leichter zersetzt als der Dimethylester, so spricht das Ausbleiben der Aetzwirkung bei ersteren weiter dafür, dass auch der Methylester nicht durch seine Zersetzungsproducte, sondern durch sein ganzes Molekül wirkt.

IV. Wirkungen des Ameisensäure- und des Essigsäuremethylesters.

Es fragte sich nun, wie sich die Methylgruppe in andern Estern als dem Dimethylsulfat verhalten werde und der Methylester der Ameisensäure und Essigsäure und als entsprechende Aethylverbindung das Aethylformiat auf seine Wirkung an Fröschen und Kaninchen untersucht. Ueber Aethylformiat stellte Lorenz[1]) Untersuchungen an, denen zu Folge sich bei allen Versuchsthieren (Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Frosch) „eine schwere „Schädigung der Athmung geltend machte, die bei der Katze sogar „den exitus letalis herbeiführte". Bei seinen Kaninchen trat Erholung ein.

Alle 3 Verbindungen bewirkten beim Frosche durch Einwirkung ihrer Dämpfe rasch eintretende tiefe Narkose und diastolischen Herzstillstand nach etwa 15 Minuten.

---

1) Lorenz, Ueber die physiologische Wirkung einiger Ester der Fettreihe. Diss. Würzburg. 1899.

Für die Wirkung des Methyl- und Aethylformiates auf Kaninchen hier je ein Beispiel.

Kaninchen 2,0 kg athmet aus einer Schnauzenkappe die Dämpfe des von Watte abdunstenden Methylformiates mit reichlich Luft ein. Nach 5 Minuten tritt Narkose ein. Nach einer Pause von 5 Minuten, in der sich das Thier rasch anscheinend völlig erholt, wird wieder 3 Minuten lang die Einathmung vorgenommen. Tiefe Narkose, starke Dyspnoë. In diesem reactionslosen Zustande bleibt das Thier 10 Minuten liegen, dann treten tonische Krämpfe der Hinterextremitäten mit Opisthotonus auf. Auch die Vorderextremitäten werden bald von der Starre ergriffen. $1^1/_2$ Stunde nach Beginn des Versuches bewegt das Thier den Kopf etwas, scheint etwas zu sich zu kommen. Nach einer halben Stunde erfolgt plötzlich ein enorm heftiger Krampfanfall mit Nystagmus horizontalis, mastikatorischen Krämpfen u. s. w. In tiefem Coma Tod $2^1/_2$ Stunden nach Beginn des Versuches.

Kaninchen 1,9 kg. Athmet unter der Schnauzenkappe Aethylformiat ein. Nach 9 Minuten langer (mehrmals unterbrochener) Einwirkung ist das Thier tief narkotisirt, Athmung tief, dyspnoisch. Allmählich erholt sich das Thier wieder, vermag sich aber nicht fortzubewegen. Mitunter treten heftige schwankende Seitwärtsbewegungen auf. $2^1/_2$ Stunde nach Beginn des Versuches plötzlich sehr heftiger Krampfanfall und allgemeine Convulsionen von 1 Minute Dauer. Danach comatöser Zustand, bisweilen von leichten Krampfbewegungen unterbrochen. $^1/_4$ Stunde nach dem Anfalle tritt der Tod ein.

Durch den Essigsäuremethylester konnte nur ganz kurze Narkose beim Kaninchen hervorgerufen werden. Ein tödtlicher Ausgang wurde nicht beobachtet. Den Estern der Ameisensäure kommt, wie auch die mitgetheilten Beispiele zeigen, eine narkotisirende Wirkung zu, die bei kurzdauernder Einwirkung sehr rasch vorübergeht. Da der Siedepunkt des Methylformiat bei 30,4°, der des Aethylformiates bei 57,5° liegt, so ist die schnelle Ausscheidung der Ester durch die Lunge und damit zusammenhängende Flüchtigkeit der Narkose nicht überraschend. Das Methylformiat und Aethylformiat haben dagegen, wie die mitgetheilten Versuche am Kaninchen ergeben, bei Wiederholung der Narkose eine tödtliche Wirkung. Die Athmung der Thiere wurde durch die Dämpfe entschieden dyspnoisch [1]). Wenn Lorenz (l. c.) trotz 40′ langer Einathmung unter einer Glasglocke seine Kaninchen die Narkose überleben sah, so liegt das an der geringen Concentration der von seinen Thieren eingeathmeten Dämpfe und wohl auch daran, dass die Narkose nicht alsbald

1) Vergl. Lorenz (l. c.), G. Vogel, Untersuchungen über die Wirkung einiger Säureäther. Diss. Bonn. 1897. Die Säureäther erhöhen in kleinen Dosen die Athmungsgrösse, in grösseren Gaben lähmen sie die Nervencentren.

wiederholt wurde. Am Frosche beobachtete Lorenz Erholung aus der Narkose nach etwa 1 Stunde. Ich habe keine Pulsationen am Herzen wieder auftreten sehen, nachdem dasselbe während des diastolischen Stillstandes freigelegt, etwa 10 Minuten in diesem Zustande verblieben war.

Subcutan wirkte Methylformiat in Dosen von 0,7 ccm pro Kilo Kaninchen unter heftigen Krämpfen tödtlich, während Aethylformiat in Dosen von 1,0 ccm pro Kilo subcutan keine merkbaren Folgen hatte.

Die Ergebnisse der Beobachtungen an Menschen und der vergleichenden Versuche an Thieren über die giftigen Wirkungen lassen sich auch in praktischer Hinsicht folgendermaassen zusammenfassen:

1) Die Wirkungen des Dimethylsulfates hängen von dem ganzen Molekül der Verbindung und nicht von den abgespaltenen Componenten desselben, Schwefelsäure und Methylalkohol, ab.

2) Die heftig ätzende Wirkung an allen Applicationsstellen mit Einschluss der Lungen bei der Einathmung der Dämpfe, ist dem Dimethylsulfat eigenthümlich und bildet bei der Hantirung mit demselben die gefährlichste Seite der Giftigkeit dieses Esters.

3) Hinsichtlich der Wirkung auf das Nervensystem in Folge der Resorption unterscheidet sich der Dimethylester von anderen Aethern und Estern der Fettreihe dadurch, dass er ausser Coma und Lähmung heftige Convulsionen hervorruft.

4) Diese Wirkungen auf das Nervensystem treten bei Vergiftungen an Menschen gegenüber der lokal ätzenden Wirkung nicht hervor. Auch die Erscheinungen der Respirationsorgane im Vergiftungsfalle III sind auf die Einathmung der Dämpfe und nicht auf die Wirkung des Esters nach der Resorption zu beziehen.

5) Die Vorsichtsmassregeln bei der Anwendung des Dimethylsulfates müssen darin bestehen, dass jede Berührung grösserer Hautflächen mit demselben und jedes Einathmen der Dämpfe sorgfältig vermieden wird. Gegenmittel gegen die Wirkung des Dimethylsulfates kommen nicht in Betracht.

XI.

Neue Beobachtungen über die wirksamen Stoffe des Guajakholzes und Guajakharzes.

Von

Ed. Schaer, Strassburg.

Das Guajakholz (von Guajacum off. L., theilweise auch von Guajacum sanctum L., Fam. d. Zygophyllaceen) gehört der kleineren Reihe von arzneilichen Pflanzenstoffen an, welche nach der Entdeckung und Erschliessung der neuen Welt relativ rasch in Europa eingeführt wurden und daselbst commercielle Verbreitung und Verwendung als Heilmittel fanden. In der That lässt sich leicht nachweisen, dass das Guajakholz nach seinen ersten warmen Empfehlungen durch das auch bibliographisch denkwürdige Schriftchen des Ritters Ulrich von Hutten[1]), sowie durch die nahezu gleichzeitigen weiteren Tractate von N. Poll[2]) und L. Schmaus[3]) schon um das Jahr 1520 in zahlreichen Apotheken von Süd- und Mitteleuropa vorräthig gehalten wurde und noch in der ersten Hälfte des XVI. Jahrhunderts Eingang in die Dispensatorien und Pharmakopoeen fand. Bekanntlich ist seit dieser Zeit bis in das letzte Jahrhundert hinein das Holz unter den lateinischen Namen „Lignum Vitae", „Lignum sanctum", namentlich bei Syphilis, bei gichtischen und rheumatischen Leiden, theilweise auch bei gewissen Hautkrankheiten als diaphoretisches und diuretisches Arzneimittel angewendet worden und hat ausserdem wegen seiner angeblichen „blutreinigenden" Wirkungen bis in unsere Tage in den verschiedenen gemischten „Holztränken" (Spec. lignor., Spec. diureticae

1) De Guajaci medicina et morbo gallico liber unus. Moguntiae 1519.

2) De cura morbi gallici per lignum Guayacanum libellus. Datirt Dec. 1517, gedruckt 1535.

3) De morbo gallico tractatus. Salisburgi 1518.

u. s. w.) eine nicht unerhebliche Rolle als Volksheilmittel gespielt. Neben dem Holz wurden auch die harte, anatomisch interessante Rinde und, was besonders betont werden mag, das in Amerika durch eine Art Schweelung der Guajakstämme erhaltene käufliche Guajakharz, — letzteres allerdings erst später, nämlich im Laufe des XVII. Jahrhunderts — in die materia medica und die Arzeibücher eingeführt.

Die theilweise erbitterten Kämpfe, welche in der Periode der medicinischen Schule der Paracelsisten zu Gunsten der Quecksilberbehandlung der Lues gegen das Guajakholz resp. dessen Anhänger geführt wurden, gehören der Geschichte der Medicin an und sind hier selbstverständlich nicht näher zu erörtern. Sie haben später allmählich dazu geführt, dass man in der Therapie sich mehr und mehr daran gewöhnte, trotz der relativ langen traditionellen Herrschaft einzelner Guajakpräparate, so namentlich des „Decoctum Zittmanni", das Guajakholz und -Harz als harmlose schweiss- und harntreibende Mittel zu betrachten, gegen deren beliebige innerliche und äusserliche Benutzung als „Blutreinigungsthee", als „Gichtpillen" oder auch als „Zahntinctur" keine ernstlichen Bedenken zu erheben seien. Was die wirksamen Substanzen des Guajakholzes betrifft, so glaubte man in den letzten beiden Jahrhunderten, d. h. nachdem man aufgehört hatte, die Wirksamkeit der arzneilichen Pflanzenstoffe auf die „quinta essentia" oder andere mystische Qualitäten der Heilpflanzen zurückzuführen und sich anschickte, den greifbaren chemischen Bestandtheilen das Augenmerk zuzuwenden, ziemlich allgemein, das im Holze, d. h. besonders im Kernholze des Guajaks ziemlich reichlich vorhandene Harz als den arzneilich wirksamen Stoff betrachten zu sollen. Diese Auffassung, welche sich bis in die neueste Zeit kaum geändert hat, steht denn auch in naher Beziehung und Uebereinstimmung zu der Thatsache, dass in allen neueren Arzneibüchern das an Harz reiche Kernholz ausschliesslich zum arzneilichen Gebrauche vorgeschrieben, das harzarme äussere Splintholz dagegen von der Verwendung ausgeschlossen wird, sowie auch zu dem Umstande, dass neben dem Holze seit längerer Zeit auch das Harz in verschiedenen galenischen Präparaten zu denselben therapeutischen Zwecken benutzt worden ist, wenn auch die eigentliche Bedeutung des Harzes nach einer ganz andern Richtung, nämlich in seiner Anwendung als chemisches Reagens liegt. Andrerseits darf nicht übersehen werden, dass die von Anbeginn der arzneilichen Verwendung des Guajakharzes übliche und bis in die neuere Zeit festgehaltene Art seiner Admini-

stration diejenige des wässerigen Decoctes gewesen ist, welche wohl die Extraction anderweitiger Substanzen, aber zum wenigsten diejenigen der harzigen Bestandtheile des Holzes voraussetzt.

Ueber die Bestandtheile des Guajakholzes und namentlich des als wichtigster Inhaltsstoff betrachteten Harzes sind im Laufe der letzten hundert Jahre eine Reihe von Beobachtungen und Untersuchungen publicirt worden, unter denen diejenige von Hadelich (Inaug.-Dissert. Göttingen 1862) besondere Erwähnung verdient, weil durch dieselbe zuerst eine eingehendere, wenn auch nicht abschliessende Kenntniss des Guajakharzes gegeben war. Seit dieser Studie sind nur relativ wenige neuere Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen, unter denen, neben einigen älteren französischen Autoren besonders die Untersuchungen von Lücker (Inaug.-Diss. Rostock 1892) und von Döbner (Archiv d. Pharmacie 1896) hervorzuheben sind, welche sich beide mit den verschiedenen Bestandtheilen des rohen naturellen Guajakharzes, sowie mit den Zersetzungsproducten nud der Feststellung der chemischen Constitution der Harzbestandtheile befassen und ausserdem das bei vielen Reactionen wichtig gewordene sog. Guajakblau behandeln, als dessen Muttersubstanz schon von Hadelich (s. o.) die Guajakonsäure (nach seiner Angabe zu etwa 70% im Harze enthalten) bezeichnet worden war.

Ungeachtet dieser eben erwähnten werthvollen Arbeiten erschien es wünschenswerth, in einer neuen nach anderen Richtungen ausgedehnten Untersuchung zunächst einer Anzahl noch bestehender Widersprüche hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung des officinellen Guajakharzes näher zu treten, sodann das naturelle Harz, d. h. die käufliche Droge. „Resina Guajaci" mit dem aus dem Holze durch Lösungsmittel in der Kälte extrahirbaren Harzgemenge zu vergleichen, ferner die Verbreitung der in Guajacum officinale vorkommenden bereits bekannten Stoffe, namentlich der das Harz bildenden Substanzen in verwandten Gattungen und Species der Zygophyllaceen zu studiren und endlich auf die Auffindung des Inhaltsstoffes des Holzes Bedacht zu nehmen, auf den die durch mehrere Jahrhunderte zu verfolgende arzneiliche Anwendung des ‚Lignum Guajaci' und der ‚Resina Guajaci' zurückbezogen werden könnte.

Diese Aufgabe ist s. Z. von Herrn Apoth. Dr. Paetzold, Assistenten am hiesigen pharmaceut. Institute, an die Hand genommen worden und nunmehr in einer Arbeit zum Abschlusse gelangt, welche demnächst als Inaug. Dissertation erscheinen wird. Wenn auch diese Studie die sich darbietenden Fragen theils wegen der Schwierigkeit

ihrer Beantwortung, theils wegen noch ausstehenden genügenden Rohmateriales nicht sämmtlich und mehrfach auch nicht in abschliessender Weise erledigen konnte, so haben sich doch dabei, abgesehen von den dem Interesse der Chemiker näher liegenden Ergebnissen über die Reindarstellung und die Eigenschaften der Guajakonsäure sowie die Verhältnisse des Guajakblaus, einige wichtigere Anhaltspunkte über die vermuthlich medicinisch wirksamen, bisher übersehenen oder wenigstens nur andeutungsweise beobachteten Substanzen des Guajakholzes herausgestellt, welche, wie mir scheinen will, des Interesses medicinischer Kreise sicher sein dürften, da dieselben dazu angethan sind, auf die Frage der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der in Frage stehenden Droge, sowie auch auf zahlreiche mehr oder weniger auffallende Widersprüche in der bisherigen Litteratur, endlich auch auf manche bisher unverstandene Angaben älterer Autoren über angebliche schädliche Wirkungen des Guajakholzes neues Licht zu werfen.

Ohne die von E. Paetzold gewonnenen Resultate über die einzelnen Bestandtheile des Guajakharzes und deren Vorkommen in verwandten Pflanzen hier zu besprechen und unter Verweisung auf die in Bälde zur Publication gelangende Originalarbeit möge an dieser Stelle nur mitgetheilt werden, dass unter den normalen Bestandtheilen von Guajacum officinale ein zu der Classe der Saponine gehöriger Stoff nachgewiesen worden ist, welcher in nahen Beziehungen zu einer Reihe bereits bekannter Saponinstoffe zu stehen scheint und mit mehreren derselben gewisse den sog. Sapotoxinen zukommende physiologische Wirkungen theilt, somit auch gewisse pharmakologische Wirkungen verschiedener Theile des Guajakbaumes bedingen muss. Dieses Saponin ist am reichlichsten in der erwähnter Maassen früher gleichfalls officinellen Guajakrinde, weniger reichlich, doch in nicht unerheblicher und leicht nachweisbarer Menge, im nicht officinellen äusseren Holze (Splintholze), in weit geringeren Quantitäten im officinellen dunkelgefärbten inneren Holze (Kernholze) und in relativ geringster Menge, jedoch noch chemisch isolirbar, im Harze (und zwar sowohl in dem künstlich extrahirten als in dem durch Erhitzung gewonnenen naturellen Harze) vorhanden.[1]) Wenn wir nunmehr die über die Saponinsub-

1) Nähere Angaben über die Mengenverhältnisse des Saponins in den Guajakdrogen sind in der erwähnten Abhandlung nachzusehen. Es wird durch weitere Untersuchungen u. A. zu eruiren sein, 1) ob das Saponin der Rinde mit demjenigen des Holzes übereinstimmt und 2) ob auch andere Organe der Pflanze wie z. B. die Wurzel, die Früchte und Samen gleichfalls ein entweder identisches

stanzen bekannt gewordenen physiologischen und pharmakologischen Wirkungen in Betracht ziehen, wie sie nach zahlreichen Untersuchungen, besonders von Kobert und dessen Schülern in der neuern Litteratur beschrieben sind, und wenn wir überdies die Thatsache ins Auge fassen, dass nach sehr mannigfaltigen, wenn auch vielleicht nicht immer absolut zuverlässigen Berichten aus allen Regionen der Erde eine grosse Anzahl von Pflanzen, bei denen ein Saponingehalt bereits constatirt oder (z. B. wegen ihrer gleichzeitigen Benutzung als Seifensurrogate oder Fischfanggifte) mindestens sehr wahrscheinlich ist, in stets wiederkehrender Analogie als Antisyphilitica und Antarthritica, als Diaphoretica, Emetica und eventuell als Purgantia, endlich auch als Insecticida arzneiliche Verwendung finden, so muss sich hieraus durch zwingende Schlüsse die Ueberzeugung ergeben, dass das im Guajakholze nachgewiesene und aus dieser Droge auf chemischem Wege isolirte Saponin in erster Linie als das wirksame Agens des altbekannten Heilmittels zu betrachten sei.[1]) Dafür spricht auch der weitere Umstand, dass, wie das Guajak s. Z. nicht allein bei syphilitischen und gichtischen Leiden, sondern auch bei verschiedenen Hautkrankheiten Anwendung gefunden hat, so auch manche saponinführende Pflanzenstoffe in ihrer Heimath gleicherweise bei denselben Hautaffectionen theils als Volksheilmittel, theils seitens der Aerzte gebraucht werden; es darf somit aus diesen Daten wohl irgend eine eigenthümliche Einwirkung der Saponine und deshalb auch des Guajak-Saponins auf das Hautorgan abgeleitet werden, deren nähere Prüfung Aufgabe weiterer pharmakologischer Versuche sein muss. Als beachtenswerth in der Frage darf vorläufig wohl auch die bekannte Thatsache bezeichnet werden, dass lange Zeit hindurch neben dem Guajakholz und zu denselben thera-

---

oder verwandtes Saponin enthalten. Die Blätter von G. off. werden nach einer neuern Angabe in ihrer westindischen Heimath als Waschmittel und auch zur Fischbetäubung benutzt, was beides auf Saponingehalt hindeutet. Die „Folia Guayaci" figuriren u. A. als Arzneidroge in der amtlichen Arzneitaxe von Kopenhagen 1672.

1) Die bekannte Beobachtung, dass Saponine und besonders Sapotoxine durch die Magenschleimhaut gar nicht oder nur sehr schwierig resorbirt werden, muss Bedenken gegen die Möglichkeit allgemeinerer Wirkungen bei der gewöhnlichen arzneilichen Anwendung der Guajak-Arzneiformen wachrufen. Doch ist nicht ausser Acht zu lassen, dass bereits Ausnahmen von der genannten Regel constatirt sind (u. A. Agrostemma-Saponin), sowie namentlich, dass sehr häufig Resorptionsverhältnisse (wie überhaupt Erscheinungen der Löslichkeit und Dialyse) in erheblichem Grade durch die Gegenwart anderweitiger Substanzen beeinflusst werden.

peutischen Zwecken, ja vielfach in Mischung mit Guajak, die ebenfalls amerikanische Sarsaparillwurzel, die ostasiatische Chinawurzel und die einheimische Saponaria benutzt worden sind, Drogen, als deren wirksame Bestandtheile unzweifelhaft Saponinsubstanzen gelten müssen. Es liegt somit hier eines der nicht seltenen Beispiele einer fast instinctartigen Auffindung und Verwerthung chemisch analog beschaffener Pflanzenstoffe vor, wie sich solche u. A. auch in der verbreiteten Anwendung saponinhaltiger Pflanzen als Fischgifte oder berberinhaltiger Pflanzenspecies bei Augenkrankheiten erkennen lassen.

Die in erster Linie durch die Auffindung des Saponins im Guajakholze gestützte Ansicht, dass nicht sowohl die im Kernholze vorhandenen Harzbestandtheile, als vielmehr der genannte in allen Regionen des Holzes, wie auch in der Rinde verbreitete Stoff für die allfällige, von gewissen medicinischen Schulen als sicher angenommene, von anderen dagegen bezweifelte arzneiliche Wirkung in Frage kommt, scheint in der That durch mehrere triftige Gründe gestützt zu werden. In erster Linie muss an die mit einer vorwiegenden Harzwirkung unvereinbare traditionelle Art der Administration des Guajakholzes als wässeriges Decoct, wie auch als wässeriges „Extractum ligni Guajaci" erinnert werden; sodann darf nicht übersehen werden, dass an zahlreichen Stellen früherer medicinischer Schriftsteller besonders des 16. und 17. Jahrhunderts von gewissen unliebsamen Nebenerscheinungen bei Guajakcuren die Rede ist, welche sich namentlich in brechenerregenden, den Darmtractus reizenden und somit purgirenden Wirkungen äussern, welche Wirkungen wohl ohne Schwierigkeit auf die Anwesenheit von Saponin zurückzuführen sind. Dass ausserdem derartige Nebenwirkungen auch bei Administration des Guajakharzes beobachtet werden konnten, wird dadurch erklärlich, dass, wie von Paetzold nachgewiesen worden ist, auch das käufliche, durch Schweelung erhaltene Harz ebenso wie das durch Lösungsmittel, wie Alkohol, aus dem Holze extrahirte Harz eine gewisse, wenn auch nicht grosse Menge des Guajak-Saponins enthält. Betrachtet man die Löslichkeitsverhältnisse der Saponinsubstanzen, so drängt sich sehr bald die Ueberzeugung auf, dass bei sämmtlichen arzneilichen Anwendungsweisen des Guajakholzes und Guajakharzes, sei es dass diese Drogen in Substanz oder in Form verschiedener Galenischer Präparate (Extractum G., Tinctura G., Sapo guajacinus u. s. w.) administrirt werden, das vorhandene Saponin zur Wirkung gelangen konnte, wenn auch selbstverständlich nicht überall in gleich erheblichem Maasse.

Endlich verdient wohl noch Berücksichtigung, dass neuere klinische Beobachtungen von E. Riecke[1]) zu beweisen scheinen, dass den im Guajakholze enthaltenen Harzbestandtheilen, wie beispielsweise der Guajaconsäure bei bestimmten syphilitischen Affectionen keine Wirkungen zukommen, während solche bei directer Anwendung des Holzes constatirt werden können. Wenn nun auch die vorstehenden Mittheilungen noch keinen endgültigen Abschluss der Frage über die Art und den Grund der Wirkungen des Guajakholzes und seiner Präparate bedeuten können, so dürften sie doch zur Anhandnahme sorgfältiger neuer Versuche führen.[2]) Um solchen Versuchen weiteren Vorschub zu leisten, ist beabsichtigt, das Saponin des Guajakholzes und der Rinde in möglichst reiner Form darzustellen und diese beiden Substanzen miteinander sowie mit den bereits bekannten Saponinen zu vergleichen. —

1) s. E. Riecke, Die Syphilis und das Guajak. Inaug.-Dissert. Halle 1895.

2) Die oben berührten Vertheilungsverhältnisse des Saponins im Guajakholze deuten darauf hin, dass nicht allein dem einzig als officinell anerkannten innern Kernholze, sondern auch dem äussern Splintholze arzneiliche Wirkung zukommen muss. In der That scheint in früherer Zeit eine strenge Trennung der harzreichen, dunkelgefärbten und der harzarmen helleren Holztheile nicht immer durchgeführt worden zu sein; vergleiche beispielsweise die Stelle in Valerius Cordus, hist. plantar. (1561) lib. IV Cap. 1 „eligendum tamen est quod ruffum, spadiceum, flavum lividumque colores simul mixtos habet". Dass auch schon damals der durch den Saponingehalt bedingte scharfe kratzende Geschmack gewisser Partien des Holzgewebes bemerkt worden sein muss, erhellt aus einer weiteren, ebendaselbst befindlichen Aeusserung von V. Cordus: „Saporem habet modice amarum, dulci, leni et mordicante acrimonia adjuncta".

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Gefässwirkung der Körper der Digitalisgruppe.

Von

R. Gottlieb und **R. Magnus.**

(Mit 14 Curven im Text.)

Seitdem die von Blake 1839 zuerst beobachtete Blutdrucksteigerung nach Digitalis durch die Arbeit von Lenz[1]) 1853 und durch Traube's[2]) Bestätigung dieser Resultate (1861) sicher nachgewiesen und als wesentlichstes Symptom der Digitaliswirkung erkannt war, hat sich die experimentelle Forschung stets mit der Frage beschäftigt, in wie weit eine Gefässverengerung als Ursache dieser Steigerung des arteriellen Druckes anzusehen sei. Vollständige Uebereinstimmung über diesen Punkt ist auch heute noch nicht erzielt. Doch wird der Fortschritt in der Erkenntniss der Digitaliswirkung vor Allem dadurch charakterisirt, dass es sich heute nur noch um die Feststellung handeln kann, in wie weit den zur Gruppe der Digitalin's gehörigen Substanzen neben ihrer unzweifelhaften Herzwirkung auch ein Einfluss auf die Gefässweite zukommt, während man früher bald nur in den Veränderungen der Herzthätigkeit, bald nur in der Gefässwirkung die Ursache der Blutdrucksteigerung suchte. Durch die Untersuchungen am isolirten Froschherzen, an welchem Boehm[3]) und mit vervollkommneten Methoden Schmiedeberg und seine Schüler[4]) die gesteigerte Herzarbeit nachwiesen, hat die Lehre von der Digitaliswirkung auf das Herz einen ge-

1) Lenz, Experimenta de ratione inter pulsus frequentiam, sanguinis pressionem et c. obtinente. Dorpat 1853.

2) Traube, Gesammelte Beiträge zur Physiologie und Pathologie. Bd. I. S. 252.

3) R. Boehm, Pflüger's Archiv d. ges. Physiologie. Bd. V. S. 153.

4) Williams, Dieses Archiv. Bd. XIII. S. 1. 1880 und andere.

sicherten Boden gewonnen. Dass beim Warmblüter ganz analoge Verhältnisse vorliegen, haben die Versuche von François-Franck[1]), Bock[2]), Hedbom[3]) u. a. am isolirten Warmblüterherzen gezeigt, und diese eindeutigen Feststellungen am isolirten Organ stehen in vollständiger Uebereinstimmung mit der Beobachtung des im natürlichen Kreislauf schlagenden Herzens, an welchem insbesondere François-Franck[4]) und Cushny[5]) die Verstärkung der Contractionen nachgewiesen haben. Hingegen ist es erst in jüngster Zeit gelungen, am lebenden Thiere eine Beeinflussung der Gefässweite durch Digitalissubstanzen einwandsfrei festzustellen.

Aeltere Beobachter hatten die gefässerregende Wirkung der Digitalis zwar oft genug behauptet, aber niemals einwandsfrei erwiesen. So hat Traube[6]) in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1870 die Blutdrucksteigerung auf eine Erregung des vasomotorischen Centrums durch das Gift bezogen, weil er nach Durchquetschung des Rückenmarks zwar bei intacten Vagis eine enorme Pulsverlangsamung auf Digitalisinjection, aber niemals Steigerung des arteriellen Druckes beobachtet hatte. Da es aber bald darauf Ackermann[7]) sowie Görtz[8]) unter Boehm's Leitung gelang, auch nach Durchschneidung des Halsmarks Blutdrucksteigerung durch Digitalis-Präparate zu erzielen, so fiel damit die einzige Stütze der Traube'schen Anschauung weg.

Weiter wurde die Gefässverengung öfter auf Grund einfacher Inspection leicht zugänglicher Gefässgebiete behauptet. Aber abgesehen davon, dass diese Beobachtungen z. Th. mit Präparaten angestellt sind, bei denen eine Verunreinigung mit den sicher central erregenden Spaltungsproducten der eigentlich wirksamen Digitaliskörper, mit dem Toxiresin und Digitaliresin[9]) Schmiedeberg's keineswegs ausgeschlossen war, widersprechen sich die Beobachter vielfach. Galan[10]) und Fothergill[11]) sahen an der Schwimmhaut

1) François-Franck, Clinique médicale de la Charité. 1894.
2) J. Bock, Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 158. 1898.
3) Hedbom, Skandinavisches Archiv für Physiologie. Bd. VIII. 1898.
4) François Franck, a. a. O.
5) Cushny, Journal of exp. Medecine. Bd. II. S. 233.
6) Traube, Berliner klinische Wochenschrift. 1871. Nr. 31.
7) Ackermann, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XI. S. 125. 1873.
8) Görtz, Inaug.-Dissertation. Dorpat. 1873.
9) Vgl. Perrier, Dieses Archiv. Bd. IV. S. 191.
10) Galan, Thèse Paris 1861.
11) Fothergill, British Med. Journal. July 1871. S. 5.

des Frosches Verengung der Gefässe eintreten; Boehm[1]) aber vermisste dieselbe. Legroux[2]) und Klug[3]) sahen Gefässcontraction am Kaninchenohr, während Koppe[4]) dieselbe niemals beobachten konnte. Ackermann[5]) endlich hat am blossgelegten Mesenterium des Kaninchens die Gefässlumina sich contrahiren sehen, doch war in seinen Versuchen der Einfluss des Luftreizes nicht ausgeschlossen.

Bessere Stützen für die Annahme einer Gefässverengerung ergaben die Durchströmungsversuche an überlebenden Organen, welche zuerst von englischen Autoren angestellt wurden. Donaldson und Stevens[6]) sowie S. Ringer und Sainsbury[7]) haben solche Versuche an Kaltblütern ausgeführt und dabei bei Zusatz von Digitalin zur Durchspülungsflüssigkeit deutliche Verlangsamung des Ausflusses erhalten. Wie vorsichtig man aber bei der Uebertragung solcher am Kaltblüter gewonnenen Ergebnisse auf den Warmblüter sein muss, geht schon daraus hervor, dass Fraser[8]) mit Strophanthin bei Anwendung der gleichen Methode keinerlei Gefässverengerung am Frosche fand, während sie von Thomson[9]) und Langaard[10]) an Warmblüterorganen nachgewiesen wurde. Es muss überhaupt darauf hingewiesen werden, dass negative Ergebnisse beim Studium von Gefässveränderungen am Kaltblüter keineswegs auf das gleiche Verhalten des Warmblüterorganismus zu schliessen erlauben. Der mit Wärmeregulation begabte Organismus hat offenbar andere, mannigfaltigere und weit besser abgestufte Reactionen des Gefässapparats, als der poikilotherme, so dass gerade für Gefässfragen der Schluss vom Frosch auf die höheren Versuchsthiere besondere Vorsicht verlangt. Bei der Durchströmung überlebender Warmblüterorgane hat wohl Schäfer[11]) zuerst nach Digitalin Verlangsamung des Durchflusses beobachtet; Kobert[12]) und seine Schüler[13]) haben seitdem die

1) Boehm, a. a. O. Pflüger's Archiv. Bd. V. S. 163.
2) Legroux, Gazette hebdom. 1867. p. 113.
3) Klug, Du Bois. Archiv f. Physiologie. 1880. S. 471.
4) Koppe, Inaug.-Dissertation. Dorpat. 1874. S. 22.
5) Ackermann, a. a. O. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XI.
6) Donaldson u. Stevens, Journal of Physiology. Bd. IV. 1883.
7) S. Ringer u. Sainsbury, Med. and Chir. Soc. Transact. 1884.
8) Fraser, Transact. Roy. Soc. Edinburgh. 1890 u. 1891.
9) Thomson, Inaug.-Dissertation. Dorpat. 1887.
10) Langaard, Therapeutische Monatshefte. 1887.
11) Schaefer in S. Ringer u. Sainsbury, Med. and Chir. Soc. Transactions. 1884.
12) Kobert, Dieses Archiv. Bd. XXII. S. 77. 1887.
13) Vgl. Paldrock, Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Bd. XIII. 1896.

Gefässverengerung an isolirten Warmblüterorganen mit einer grossen Reihe reiner Substanzen der Digitalisgruppe nachgewiesen.

Diese Versuche hätten sicherlich überzeugender wirken müssen, wenn ihnen ähnlich wie den Untersuchungen am isolirten Herzen gleichartige Beobachtungen am lebenden Thiere zur Seite gestanden hätten. Solche Beobachtungen fehlten aber bis in die jüngste Zeit fast völlig, und so konnte es Schmiedeberg[1]), gestützt auf einige Einwendungen, die er gegen die Beweiskraft der Durchleitungsversuche erhob, noch 1895 als „unwahrscheinlich" bezeichnen, dass an dem Zustandekommen der Blutdrucksteigerung eine Verengerung der Gefässe wesentlich betheiligt sei.

Seitdem sind zwei Mittheiluugen erschienen, welche die Entscheidung der vorliegenden Frage wesentlich gefördert haben. Im Anschluss an ältere Beobachtungen von L. Brunton und A. B. Meyer[2]), die schon 1868 aus der Betrachtung des Pulsbildes der kymographischen Curve auf Gefässverengerung geschlossen hatten, prüften L. Brunton und Tunnicliffe[3]) das Verhalten des Druckabfalls während eines Herzstillstands durch Vagusreizung. Während gleich langer Dauer eines Herzstillstands vor und nach Digitalininjection war der Abfall des Blutdrucks unter Digitaliswirkung ein weniger steiler, und aus diesem verzögerten Druckabfall während des Herzstillstands konnte auf einen langsameren Abfluss des Blutes gegen ein verengtes Gefässgebiet hin geschlossen werden.

Auch Friedel Pick[4]) hat die Gefässweite während der Digitaliswirkung am lebenden Thier untersucht. Er beschäftigte sich in seiner Arbeit „über die Beeinflussung der ausströmenden Blutmenge durch die Gefässweite ändernde Mittel" auch mit den Digitalissubstanzen und bediente sich dabei der einwandsfreien Methode, die Aenderungen der Blutmenge zu messen, welche die verschiedenen Gefässgebiete in gleichen Zeitperioden durchfliesst. An Hunden, deren Blut durch Defibriniren und Wiederinjiciren nach Salvioli's Verfahren ungerinnbar gemacht war, wurde der Venenausfluss aus verschiedenen Gefässprovinzen gemessen. Unter dem Einfluss von Digitalin, Strophanthin und Helleboreïn fand Pick im Beginn der Blutdrucksteigerung keine ausgeprägte Veränderung der ausströmenden

1) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Leipzig. 1895. S. 170.

2) L. Brunton und A. B. Meyer, Journal of Anat. and Physiol. Bd. VII. S. 134. 1868.

3) L. Brunton u. Tunnicliffe, Journal of Physiology. Bd. XX. S. 354. 1896.

4) Friedel Pick, Dieses Archiv. Bd. XLII. S. 399. 1899

Blutmenge, später aber liess sich bei anhaltend hohem Druck eine Beschleunigung des Ausflusses aus der Arteria und eine bedeutende Verlangsamung aus der Vena femoralis nachweisen. Bei höherem Blutdruck hätte die Ausflussmenge aus der Vene auch Anfangs nicht gleichbleiben, sondern zunehmen müssen, wenn nicht gleichzeitig eine Verengerung der Strombahn eingetreten wäre. Dieselbe wird Anfangs durch die stärkere Herzarbeit compensirt, später aber überwiegt sie. Ueber das Verhalten der einzelnen Gefässgebiete macht Pick nur spärliche Angaben. Er hat nur ein Versuchsprotocoll mitgetheilt, das starke Verlangsamung des Blutstroms in der Vena femoralis nach Strophanthin aufweist. Pick setzt aber hinzu, dass die Mesenterialvene und die Vena jugularis die Verlangsamung lange nicht so auffallend zeigten, dass also die Verengerung in der Körperperipherie stärker zum Ausdruck kam, als in den inneren Organen. Hingegen haben Bradford und Phillipps[1]) in der einzigen bisher vorliegenden plethysmographischen Arbeit starke und andauernde Volumabnahme der Niere schon nach kleinen Gaben von Digitalin eintreten sehen.

Die Versuche von Friedel Pick, so beweisend sie auch für das Bestehen einer gefässverengernden Wirkung im Allgemeinen sind, schienen uns die vorliegende Frage noch nicht abzuschliessen. Sie geben über die Betheiligung der verschiedenen Gefässgebiete des Körpers an der Verengerung noch nicht genügend Aufschluss und ebenso über den Zeitpunkt des Eintritts der Gefässwirkung und ihre Dauer. Weiterhin schien aber auch eine genauere physiologische Analyse der nach Digitalissubstanzen auftretenden Gefässveränderungen nothwendig. Wir unternahmen deshalb eine grössere Versuchsreihe über den Gegenstand, deren wesentlichstes Resultat der Eine von uns[2]) schon auf dem diesjährigen Congresse für innere Medicin kurz mitzutheilen Gelegenheit hatte.

Versuchsmethoden.

Sämmtliche Versuche wurden an Hunden angestellt, die durch subcutane Injection von 6 mg pro kg Morphin. mur. narkotisirt waren. Da es uns darauf ankam, die Beziehungen einer Gefässveränderung zur Steigerung des arteriellen Druckes zu untersuchen, so musste, um die Blutdrucksteigerung rein hervortreten zu lassen, die Wirkung der Digitaliskörper auf die Pulsfrequenz ausgeschaltet werden, da sonst die Verlangsamung des Herzschlages im Stande ist, das erste

1) Bradford u. Phillipps, Journ. of physiol. VIII. 117. 1887.
2) Gottlieb, Verh. d. 19. Congresses f. innere Medicin. 1901.

Auftreten blutdrucksteigender Einflüsse zu verdecken. Deshalb wurde stets die der Drucksteigerung entgegenstehende Vaguswirkung der Digitaliskörper durch vorherige intravenöse Injection von ca 1 mg pro Kilo Atropinum sulfuricum beseitigt.

Wir haben die folgenden zur Gruppe des Digitalins gehörigen Substanzen geprüft: Digitoxin (Merck), Digitalinum verum (Böhringer), Strophanthin (Böhringer), Convallamarin (Merck), endlich den wirksamen Bestandtheil aus den Samen von Strophanthus gratus, welchen uns Herr Prof. Thoms in Berlin freundlichst zur Verfügung stellte (Strophanthin Thoms).

Mit diesen Präparaten haben wir im Ganzen 52 gelungene Versuche angestellt und bedienten uns dabei, um das Verhalten der Gefässe bei der Drucksteigerung zur Anschauung zu bringen, zweier verschiedener Methoden, welche sich durch die völlige Uebereinstimmung der bei beiden Verfahren gewonnenen Resultate gegenseitig ergänzen. In einer Versuchsreihe registrirten wir die aus verschiedenen Gefässgebieten ausfliessende Blutmenge durch Bestimmung des Venenausflusses und verificirten die Resultate in einer zweiten Versuchsreihe durch die plethysmographische Methode, die wir auch zur genaueren Analyse der Gefässwirkung verwandten.

Die Bestimmung der Ausflussgeschwindigkeit aus den Venen geschah nach der Methode von Gärtner und Wagner, entsprechend den Angaben Biedl's[1]). Wir liessen das Blut aus der Vene durch Canüle und Gummischlauch in eine Waschflasche fliessen, die mit 25 Proc. Mg. SO_4 lösung gefüllt war. Die durch das Blut verdrängte Flüssigkeit tropfte aus einer knieförmig gebogenen Glasröhre ab, deren Ausflussöffnung in ihrer Höhe verstellbar war. So liess sich die Ausflussgeschwindigkeit zu Beginn jedes Versuches passend reguliren, so dass Tropfen auf Tropfen auf einen Registrirapparat herabfiel. Während jedes Versuches blieb der Stand der Ausflussöffnung und damit der Widerstand natürlich constant. Die herabfallenden Trophen wurden durch einen Tropfenzähler auf dem Kymographion verzeichnet. Der Hebel eines Marey'schen Tambours war mit einer Schaufel versehen, auf welche die Tropfen herabfielen und welche etwas schräg gestellt wurde, so dass die Flüssigkeit leicht abfloss. Ein damit in Verbindung gesetzter zweiter Tambour registrirte die Tropfenfolge auf dem Kymographion. Nach Schluss jedes Versuches überzeugten wir uns sorgfältig, dass keine Gerinnung in Canüle, Schlauch und Waschflasche eingetreten war.

1) Biedl, Pflüger's Archiv. Bd. 67. S. 446. 1897.

Auf diese Weise war die Ausflussgeschwindigkeit aus der Vena femoralis, einer Milzvene, einer Darmvene, eines grösseren Pfortaderstammes leicht zu bestimmen. In einer Reihe von Versuchen wurde die Ausflussgeschwindigkeit gleichzeitig aus der Vena femoralis und einer Vene der Bauchorgane gemessen. Die ausfliessende Blutmenge musste mit dem steigenden Blutdruck wachsen, wenn die Weite des betreffenden Gefässgebietes unverändert blieb; war hingegen eine Verengerung eingetreten, so musste die Ausflussgeschwindigkeit gleichbleiben oder abnehmen.

Während der Einführung der Canülen ist die Vene natürlich geschlossen, und wenn man auch noch so schnell operirt, tritt doch immer etwas Stauung im Wurzelgebiet der betreffenden Vene ein. Deshalb strömt beim Oeffnen des Ausflusses das Blut zunächst sehr schnell aus, und erst nach einiger Zeit stellt sich eine constante Geschwindigkeit her. Erst wenn eine solche Constanz erreicht war, durfte man die betreffenden Digitaliskörper einwirken lassen. Es wird sich im Folgenden zeigen, dass man auf diese Weise sehr eclatante Ausschläge erzielen kann, wenigstens für den Anfang. Für kurze Beobachtungszeiten giebt die Methode jedenfalls gute Resultate. Bei längerer Dauer der Versuche, und wenn der Blutdruck schon einige Zeit seine maximale Höhe erreicht hat, sinkt gewöhnlich die Ausflussgeschwindigkeit allmählich und stetig ab. Dieses konnte natürlich auf dem Einfluss der untersuchten Gifte beruhen, es war aber doch nicht ganz von der Hand zu weisen, dass nicht durch irgendwelche Versuchsfehler ein derartiges Resultat vorgetäuscht wurde. Der Blutverlust allerdings war in unseren Versuchen verhältnissmässig so gering, dass ein Einfluss auf die Ausflussgeschwindigkeit nicht wahrscheinlich erscheint.

Völlig einwandfrei für derartige Experimente ist dagegen die plethysmographische Methode.

Wir bedienten uns der von Schäfer[1]) angegebenen Luftplethysmographen, und der Eine von uns (M.) begab sich während der Osterferien nach Edinburg, um im dortigen Laboratorium die einschlägige Technik zu erlernen. Herrn Prof. Schäfer sprechen wir auch an dieser Stelle den besten Dank für die Bereitwilligkeit und Liebenswürdigkeit aus, mit der er die gesammte Versuchsmethodik demonstrirte.

Zu den plethysmographischen Versuchen wurden die Hunde curarisirt. Wir benutzten Curarin (frei von Curin) von Schuchardt,

1) Schäfer u. Moore, Journ. of physiol. XX. 5.

2—3 mg pro kg, und warteten stets bis eine etwa eingetretene Blutdrucksenkung ganz zurückgegangen war. Zur Vermeidung der Abkühlung lagen die Thiere auf einer Wärmflasche aus Gummi, die mit warmem Wasser gefüllt war. In einzelnen Fällen war die Luft, die zur künstlichen Athmung diente, mit Hilfe eines im Wasser liegenden Schlangenrohres vorgewärmt.

Wir registrirten die Volumänderungen von Extremität, Milz, Niere und Darm. Für die Extremität — abwechselnd vordere und hintere — dienten Glasstiefel, die meist mit Luft, in einigen Versuchen mit warmem Wasser gefüllt waren. Für Milz, Niere und Darm benutzten wir Guttaperchabüchsen, die wir uns mit den Löthkolben in verschiedenen Grössen selbst herstellten und die in der Form dem von Schäfer (a. a. O.) angegebenen Modell entsprachen. Die eine offene Seite wurde durch eine passende Glasplatte verschlossen, das Ganze durch Rohvaseline besonders an den Stellen, wo die Gefässe und das Mesenterium zu den betreffenden Organen treten, sorgfältig gedichtet und durch federnde Klemmen zusammengehalten. Auf diese Weise gelingt es, das Organ in einem luftdicht geschlossenen Raum einzubetten, ohne die zuführenden Gefässe zu comprimiren; selbst die kleinste Stauung machte sich natürlich sofort durch Volumszunahme des Theils bemerkbar und konnte dann leicht beseitigt werden. — Die Kapsel oder der Stiefel stand durch einen sehr dickwandigen Gummischlauch mit dem Registrirapparat in Verbindung. Als solchen benutzten wir nur in einigen wenigen Anfangsversuchen Marey'sche Kapseln, welche keine reinen Volumcurven, sondern combinirte Druck-Volumcurven geben, für die grosse Mehrzahl der Experimente bedienten wir uns Hürthle'scher Pistonrecorder von Albrecht in Tübingen, welche reine Volumenschreiber sind.

Die Milz wurde von einem Längsschnitt in der Aussenseite des Musc. rectus abdom., die Niere von der Lende aus freigelegt. Für den Darm benutzten wir den Medianschnitt durch die Linea alba und trennten, um den Einfluss der Darmbewegungen auszuschalten, die gewählte Schlinge oben und unten quer durch, so dass sie mit beiderseits offenem Lumen frei an ihrem intacten Mesenterium hing. Die grösseren durchschnittenen Gefässe am Mesenterialansatz wurden unterbunden.

Zuerst wurde eine Normalcurve geschrieben, und wenn Blutdruck und Organvolum sich hinreichend lange constant gehalten hatten, führten wir die zu prüfenden Digitaliskörper intravenös ein und registrirten die eintretenden Veränderungen, die im Folgenden geschildert werden sollen.

Versuchsresultate.

1. Strophanthin.

Auf intravenöse Injection von 1—2 mg pro Kilo Strophanthin (in selten Fällen genügt 0,5 mg) tritt bei atropinisirten Hunden eine starke Blutdrucksteigerung auf, die das Doppelte des normalen Blutdrucks erreichen und 300 mm Hg. übersteigen kann. Nach kleineren Dosen ist diese Druckerhebung nicht so hochgradig. Der Blutdruck hebt sich ohne Pulsverlangsamung, die Pulse sind kräftig und regelmässig. Nachdem der Blutdruck mehr oder weniger lange hoch geblieben ist, setzt das irreguläre Stadium ein, während der Blutdruck noch hoch bleibt, bis schliesslich Herzstillstand eintritt und der Schwimmer des Manometers zur Abscisse absinkt.

Hat man Canülen in die peripheren Enden einer Milz- oder Darmvene einerseits und einer Vena femoralis andrerseits eingebunden, wartet man, bis der Ausfluss constant geworden ist, und spritzt nun Strophanthin ein, so sieht man, wie gleichzeitig mit der Erhebung des Blutdrucks die Tropfen aus einer Vena mesaraica oder lienalis immer langsamer fallen. Ganz anders aber verhält sich zu gleicher Zeit der Strom aus der Vena femoralis. Er wird mit dem Beginn der Blutdrucksteigerung deutlich beschleunigt, ja in manchen Fällen so eclatant, dass das Blut nicht mehr tropft, sondern im Strahle ausfliesst. — In wenigen Fällen wurde der Blutstrom aus der Milz- oder Darmvene nicht verlangsamt; doch blieb er wenigstens trotz hoher Blutdrucksteigerung constant, was ja gleichfalls auf Verengerung hinweist.

Ein Beispiel mag das geschilderte Verhalten der inneren und peripheren Gefässgebiete veranschaulichen:

Versuch XXIII. (Fig. 1)

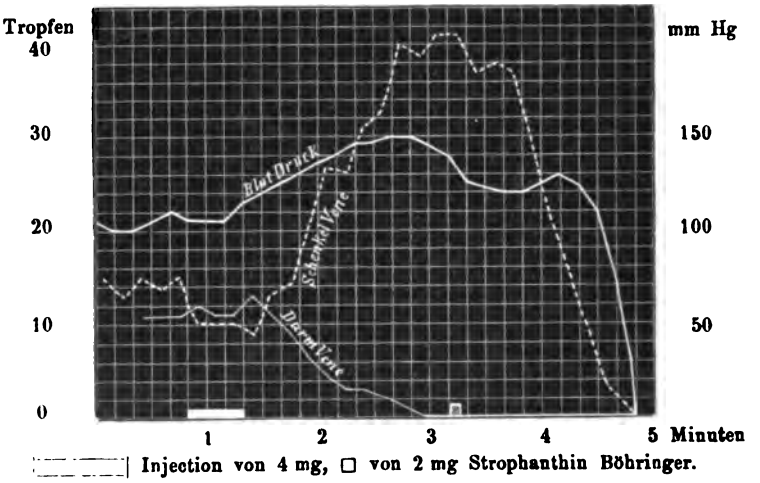
Hund, 7,7 kg erhält um 3 h 6 mg pro kg. Morph. mur. subcutan. Um 4 h 4 m 2 cg Atropin. sulf. intravenös. Präparation der Vena femoralis und einer kleinen Darmvene von einem medianen Bauchschnitt aus. Die vorgelagerte Darmschlinge wird mit warmen Tüchern geschützt. Verbindung beider Venen mit je einem Tropfenzähler, die den Ausfluss gleichzeitig mit dem Blutdruck auf dem Kymographion registriren.

4 h 28 m Injection von 4 mg — 4 h 30 m von 2 mg Strophantin intravenös. Den Effect zeigt folgendes Diagramm (Fig. 1).

Man sieht, wie sich nach der sehr kleinen Dosis (0,5 mg pro kg) der Blutdruck allmählich von 105 auf 150 mm Hg. hebt. Gleichzeitig nimmt der Ausfluss aus der Darmvene ab, um bei maximalem Blutdruck ganz zu sistiren, während gleichzeitig die Tropfenzahl aus der Vene femoralis bis auf das Vierfache ansteigt, um dann mit dem

Blutdruck wieder abzusinken. Am Schluss des Versuches war in beiden Venen und beiden Tropfapparaten keine Gerinnung eingetreten.

Fig. 1. Diagramm. Verhalten der Tropfenfolge aus einer Darmvene und der Vena femoralis.



Injection von 4 mg, □ von 2 mg Strophanthin Böhringer.

Fig. 2. Plethysmographische Curve von Milz und Bein.

Es ergiebt sich aus diesen Versuchen, die stets in gleicher Weise ausfielen (vergl. eine Ausnahme auf S. 156), dass gleichzeitig mit der Drucksteigerung nach Strophanthin eine Gefässverengerung im Splanchnicusgebiet einhergeht, während damit parallel eine Vermehrung des Blutstroms in der Körperperipherie eintritt.

Das gleiche Ergebniss hatten die plethysmographischen Versuche.

Versuch LXXXII. (Fig. 2)[1]

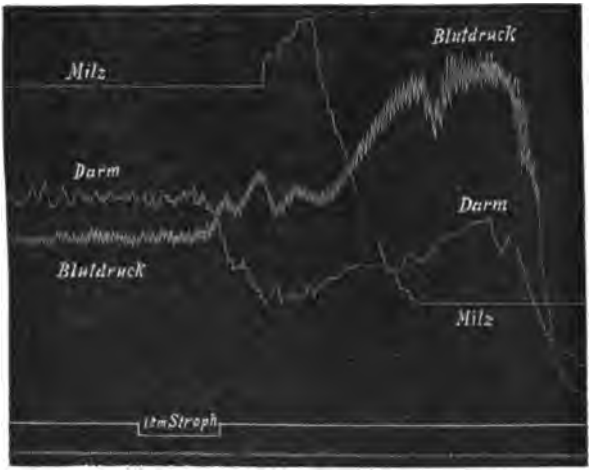
Hund, 14 kg. Wirkung von 2 cg Strophanthin Böhringer intravenös. Volumcurve von Milz und Bein. Trommelgeschwindigkeit: 1 cm = 7 Secunden.

Die Milzcurve, welche während der Normalperiode in der Höhe der Blutdruckcurve verläuft, zeigt sehr schöne Milzwellen (Schäfer und Moore). Auf Einspritzung von Strophanthin erhebt sich als-

1) Sämmtliche Curven sind auf die Hälfte verkleinert und sind von links nach rechts zu lesen.

bald der Blutdruck und steigt über die Höhe der Trommel (= 300 mm Hg.) heraus, wobei das Quecksilber aus dem Manometer spritzte. Gleichzeitig schrumpft die Milz, der Hebel des Pistonrecorders sinkt rapide ab und liegt schliesslich auf dem Rande des Instrumentes auf, so dass er nicht weiter registrirt. Das Bein dagegen expandirt so stark, dass der Hebel ebenfalls über den Rand des Papieres hinausgeht.

Fig. 3. Plethysmographische Curve von Milz und Darm.



Nebenstehende Curve (Fig. 3) gehört einem Versuch an, bei dem das Volum von Milz und Darm gleichzeitig registrirt wurde. Man sieht gleichzeitig mit der Erhebung des Blutdrucks das Volum des Darmes abnehmen, d. h. die Darmgefässe sich contrahiren; wie bemerkt, war der Einfluss der Muskelbewegungen ausgeschaltet. Im weiteren Verlauf der Drucksteigerung nimmt das Volum wieder etwas zu, ist aber beim Maximum des Blutdrucks noch unter der Anfangslage. Die Milz zeigt anfangs eine kleine Expansion, um alsbald stark zu schrumpfen. Diese Schrumpfung dauerte bis zum Ende des Versuches an. Beim Herzstillstand sieht man den Darmschreiber parallel mit dem Blutdruck absinken, während der Milzhebel bereits vorher bei der maximalen Contraction dem Pistonrecorder auflag.

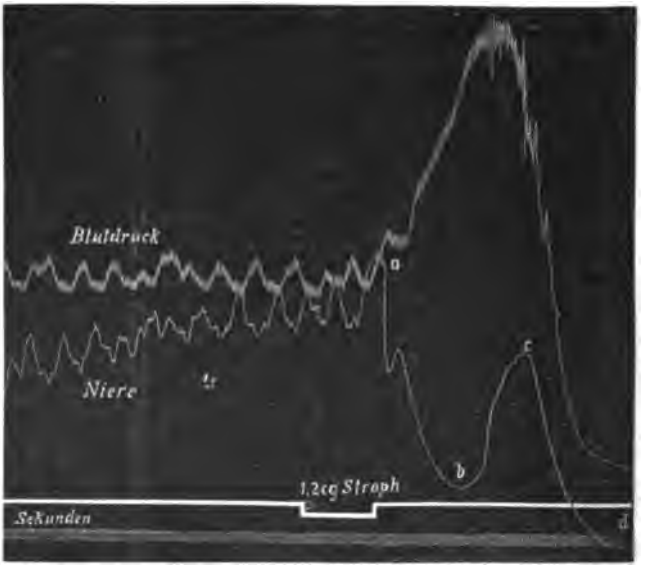
Versuch LV. (Fig. 3.)
Hund, 7,2 kg. Wirkung von 12 mg Strophanthin Böhr. intravenös.

Den ganzen Verlauf der Volumänderung lehrt folgende Curve (Fig. 4), welche von der Niere gewonnen wurde. Solange der Blutdruck steigt, nimmt das Nierenvolum ab, die Blutgefässe werden contrahirt (a—b). Nach kurzer Irregularität fällt aber der Blutdruck. Mit diesem Sturz des Manometers erfolgt zugleich Gefässerweiterung in der Niere, deren Volum wieder zunimmt (b—c), bis schliesslich der Blutdruck so tief sinkt, dass die Niere nicht mehr durchblutet wird und ihr Volum parallel dem Blutdruck abfällt (c—d).

Versuch LVI. (Fig. 4.)

Hund, 8,4 kg. Wirkung von 12 mg Strophanthin Böhr. intravenös.

Fig. 4. Volumcurve der Niere.



Man sieht aus diesen und zahlreichen anderen Versuchen, dass die Gefässe von Milz, Darm und Niere während der ganzen Dauer der Drucksteigerung contrahirt sind. Auf der Nierencurve in Fig. 4 erkennt man ausserdem deutlich, wie mit dem Einsetzen der Strophanthinwirkung sofort die vorher deutlichen Pulse klein und kaum merklich werden, trotz der kräftigen Herzaction, die die Blutdruckcurve zeigt. Die bis jetzt reproduzirten Curven sind zufällig solche, bei denen die ganze Blutdrucksteigerung von kurzer Dauer war und bald vom Versagen des Herzens gefolgt wurde. Es werden weiter unten noch eine Reihe von Beispielen zu geben sein, welche zeigen, dass dieselben Erscheinungen auch bei länger dauernden Drucksteigerungen auftreten. Speciell für die Niere ergab sich, dass die Schrumpfung nach den angewandten Dosen auch bei längeren Blutdrucksteigerungen andauert, so lange der Druck hoch bleibt. Schon Bradford und Phillipps konnten (a. a. O.) nach derselben Methode eine Gefässverengerung der Niere auf Digitalin erzielen, welche $^1/_2$ Stunde dauerte.

Umgekehrt lehrt schon der oben (Fig. 1) im Diagramm wiedergegebene Ausflussversuch, dass auch die Zunahme des Blutstroms in der Körperperipherie der Blutdrucksteigerung parallel geht (s. a. unten

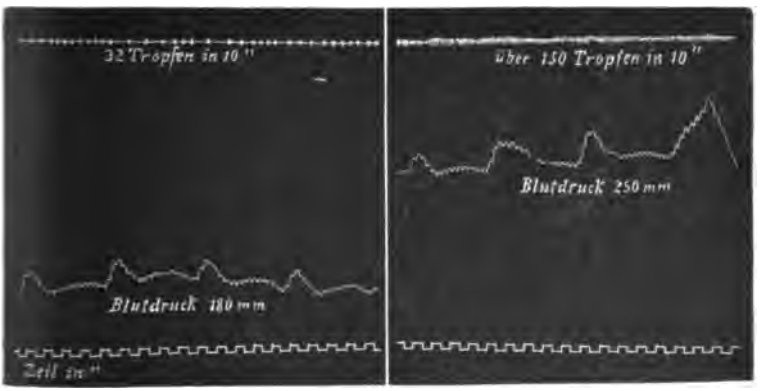
Fig. 7). In gut gelungenen plethysmographischen Versuchen sieht man, wie gleichzeitig mit der Expansion des Beines die Pulsationen, die der Hebel des Pistonrecorders verzeichnet, grösser werden (s. besonders unten Fig. 6), also das umgekehrte Verhalten, wie es oben für die Niere geschildert wurde.

---

2. Digitalinum verum. Convallamarin. Strophanthin Thoms.

Die Gefässwirkung dieser Körper ist identisch mit der des Strophanthins. Es mag deshalb genügen, nur einige charakteristische Versuchsbeispiele zu geben.

Fig. 5. Registrirung der Tropfenfolge aus der Vena femoralis.



I vor Digitalin II nach Digitalin

Versuch XXXI. (Fig. 5.)

Hund, 8,7 kg. Wirkung von 4 cg Digitalin. verum auf Blutdruck und Ausflussgeschwindigkeit aus der Vena femoralis. Abscisse erhöht. I vor, II nach der Injection.

Fig. 5 entstammt einem Versuch, in dem die Ausflussgeschwindigkeit aus der Vena femoralis aufgezeichnet wurde. Man sieht (I) einen Normalblutdruck von 180 mm Hg und eine Ausflussgeschwindigkeit von 32 Tropfen in 10 Secunden. Nach vollendeter Injection von 4 cg Digitalinum verum ist der Blutdruck (II) auf 250 mm gestiegen, und das Blut stürzt aus der Venencanüle heraus, so dass der Hebel die einzelnen Tropfen nicht mehr gesondert auf dem Papier aufzuzeichnen vermag.

Den ganzen Verlauf der Erscheinungen ersieht man aus nachfolgendem plethysmographischem Versuch. Hier schrumpft die Milz

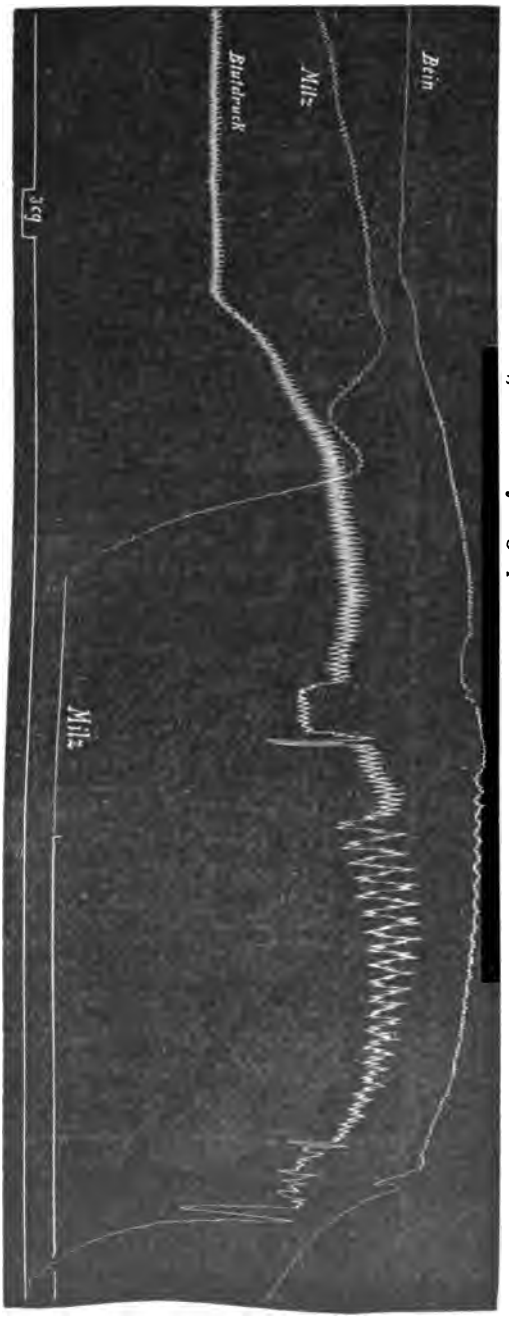


Fig. 6. Plethysmographische Curve von Milz und Extremität.

stark und das Bein expandirt. Beides dauert so lange, als die Blutdrucksteigerung anhält.

Versuch LXXV. (Fig. 6.) Hund, 7,9 kg. Wirkung von 3 cg Digitalin. verum. (Trommelgeschwindigkeit: 1 cm = 10 Sec.)

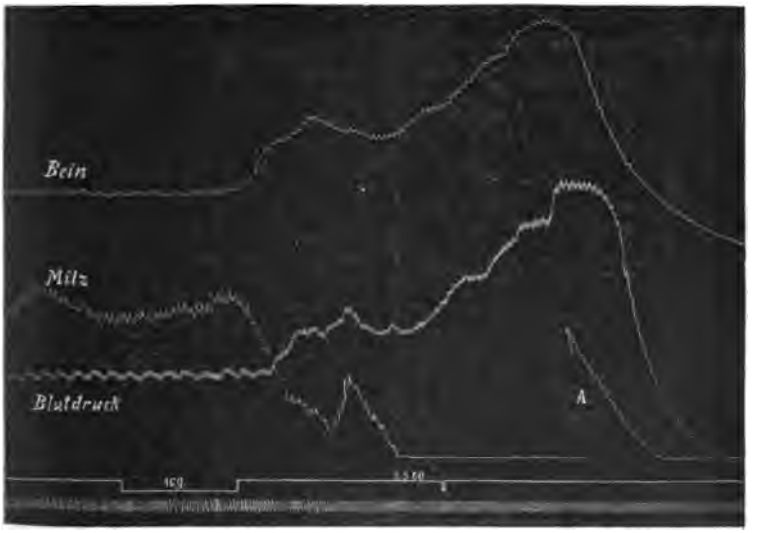
Das Bild der Blutvertheilung, wie es sich somit für den wichtigsten Bestandtheil der Digitalisblätter, das Digitalin, ergiebt, stimmt vortrefflich mit Versuchsresultaten überein, die schon 1873 Ackermann[1]) bei seinen Untersuchungen über Wärmevertheilung mit einem freilich unreinen „Digitalin", einem Digitalisextract, erhalten hat. Er beobachtete an Hunden mit empfindlichen Thermometern die Temperatur in der unteren Hohlvene und zugleich an der Körperoberfläche zwischen den Zehen. Bei Eintritt der Blutdrucksteigerung durch Digitalin sank die Temperatur in der Cava inf. rasch und continuirlich um 0,3 bis 0,6° C., um bei sinkendem Druck wieder anzusteigen. Die Temperatur zwischen den Zehen stieg

1) Ackermann, Dtschs. Arch. f. klin. Med. Bd. XI. 1873.

dagegen während der Blutdrucksteigerung um 0,55° C. Die Uebereinstimmung mit den Veränderungen der Blutversorgung, wie sie sich nach dem Studium der Gefässweite darstellen, ist eine vollständige, und schon Ackermann hat aus seinen Versuchen auf eine „Beschleunigung des Blutstroms in peripheren Theilen" und auf „Contractionen grösserer, namentlich im Inneren gelegener Arterienausbreitungen" geschlossen.

Genau das Gleiche wie für Digitalinum verum gilt für Convallamarin, nach dem wir sehr schöne Volumverminderung der Niere neben Expansion des Beines nachweisen konnten.

Fig. 7. Plethysmographische Curve von Milz und Extremität.



Versuch LXXIII. (Fig. 7.)

Hund, 10,1 kg. Wirkung von 10 + 5 mg Strophanthin Thoms intravenös.

Hier soll nur noch eine der mit Strophanthin Thoms gewonnenen Curven reproducirt werden, auf der man den Parallelismus zwischen Beinvolum und Blutdruckcurve sehr schön sieht (Fig. 7). Die Milz schrumpft stark und zwar auch noch am Ende der Blutdrucksteigerung, wie man bei A sieht, wo der Hebel des Pistonrecorders künstlich erhöht wurde.

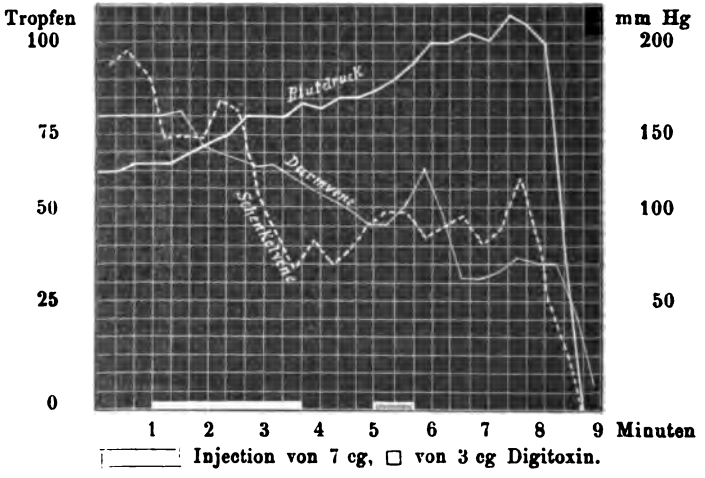
Die angeführten Versuchsbeispiele zeigen zur Evidenz, dass bei den bisher besprochenen Digitaliskörpern — Strophanthin, Digitalinum verum, Convallamarin, Strophanthin Thoms — gleichzeitig mit der

Blutdrucksteigerung sich die Gefässe in den Bauchorganen (Milz, Darm, Niere) contrahiren, und dass das Blut dabei nach der Körperperipherie ausweicht, so dass hier eine Erweiterung der Gefässe und eine Vermehrung des Blutstroms nachweisbar wird.

3. Digitoxin.

War bei den bisher besprochenen Körpern das Verhalten ein durchaus gleichmässiges, so zeigt sich ein abweichendes beim Digitoxin. Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung erfolgt nämlich die Gefässcontraction nicht nur in den Organen der Bauchhöhle, sondern auch in der Körperperipherie. Digitoxin macht allgemeine Gefässverengerung.

Fig. 8. Diagramm. Verhalten der Tropfenfolge aus einer Darmvene und der Vena femoralis.



Versuch XXVIII. (Fig. 8.)

Hund, 18,4 kg. Wirkung von 0,1 g Digitoxin in alkoholischer Lösung auf die Ausflussgeschwindigkeit aus einer Darmvene und der Vena femoralis.

Das obenstehende Diagramm veranschaulicht einen derartigen Versuch nach der Ausflussmethode. Hier hebt sich unter dem Einfluss des Giftes der Blutdruck von 130 auf 215 mm Hg. Gleichzeitig nimmt die Ausflussgeschwindigkeit aus beiden Venen ab und sinkt zeitweise bis auf die Hälfte. Ein Vergleich mit Fig. 1 zeigt den Unterschied gegen die Strophanthinwirkung. Bei Strophanthin geht der Venenausfluss aus dem

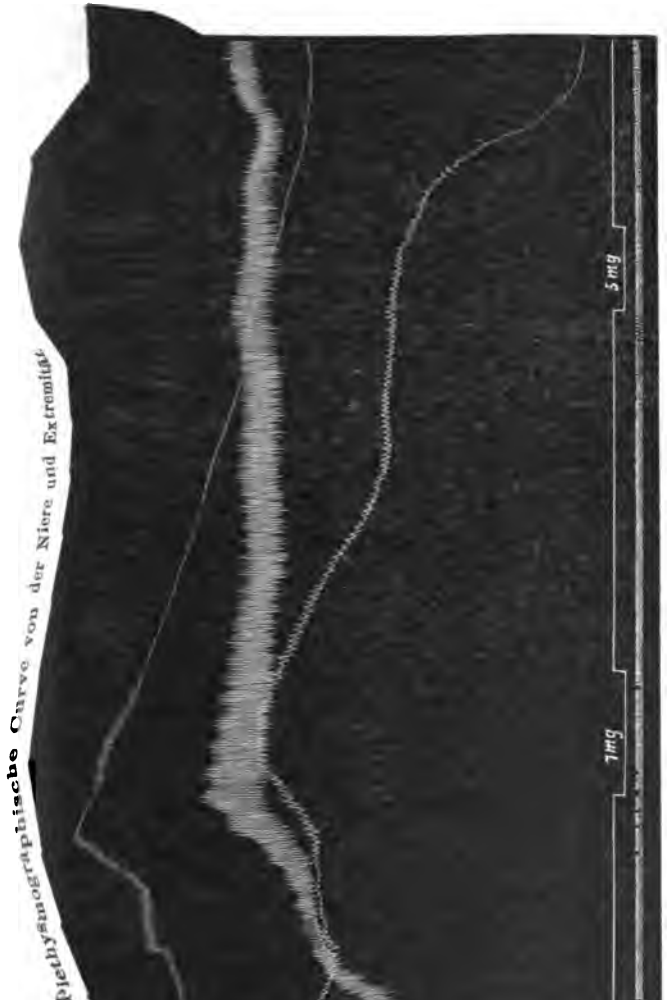


Fig. 9. Plethysmographische Curve von der Niere und Extremität

Bein mit dem Blutdruck p
rallel, bei Digitoxin zeigt
das entgegengesetzte Ve
halten. Die Circulation
änderung im Splanchnicu
gebiet ist dagegen in beid
Fällen die gleiche.

Das Gesagte mag no
durch die Curve eines pl
thysmographischen Ver
suches illustrirt werden:

Versuch LXXXI. (Fig.

Hund, 9,1 kg. Wirku
von 12 mg Digitoxin auf d
Volum des Beins und d
Niere. Bei A wurde der Heb
für die Niere tiefergestel
so dass die Schrumpfung d
Niere erst bei B anfängt.

Man sieht, dass Nie
und Bein beide schrumpfe
so dass die Beincurve d
des Blutdrucks kreuzt u
die Nierencurve sich d
Abscisse nähert.

Das ist das regelmässi
Verhalten. Inwenigen Fäll
blieb das Beinvolum tr
starker Blutdrucksteigeru
constant; auch das spri
für eine Gefässverengerun
da bei gleichbleibender G
fässweite das Volum d
Extremität dem Blutdru
parallel gehen müsste.
dem in Fig. 9 illustrirt
Versuch No. LXXXI al
trat gegen Ende des Expe
ments eine weitere beträc
liche Blutdrucksteigeru
ein (von 160 auf 220 m

welche nicht mehr mit abgebildet wurde. In diesem Falle erfolgte nun ausnahmsweise auch nach Digitoxin eine Expansion des Beines, während die Niere weiter schrumpfte. Dieses Verhalten zeigt, dass auch beim Digitoxin Uebergänge zu jenem Verhalten vorkommen, welches sich bei den andern untersuchten Körpern ausnahmslos fand. Dies weist schon darauf hin, dass es sich hier nicht um principielle Unterschiede zwischen den einzelnen Digitaliskörpern handelt. Bei der näheren Analyse der Erscheinung wird sich herausstellen, dass das abweichende Verhalten des Digitoxins auf quantitativ stärkerem Hervortreten einer allen diesen Stoffen gemeinsamen peripheren Wirkung beruht.

Jedenfalls aber ist es die regelmässige Erscheinung, dass sich auf Digitoxin hin sämmtliche untersuchten Gefässgebiete — Splanchnicusgebiet (Milz, Darm und Niere) und Körperperipherie — verengen.

Analyse der Gefässwirkung.

Die geschilderten Versuche haben eine mächtige Gefässwirkung aller untersuchten Substanzen aus der Gruppe des Digitalins erkennen lassen. Es entstand nun die Aufgabe, durch eine experimentelle Analyse der beobachteten Vorgänge einen Einblick in den physiologischen Mechanismus ihrer Entstehung zu gewinnen. Wir haben eine solche Analyse der Gefässwirkungen mit dem in Wasser gut löslichen und stark wirksamen Strophanthin (Böhringer) vorgenommen.

Die erste Frage war die nach dem Angriffspunkt der gefässverengernden Wirkung: Ist die Gefässverengerung centralen oder peripheren Ursprungs?

Dass auch nach Durchschneidung des Rückenmarks unterhalb der Medulla oblongata Blutdrucksteigerung auf Digitalissubstanzen eintritt, haben schon Ackermann[1]) und Görtz[2]) gezeigt. Es liegt ferner ein Versuch von Stricker[3]) vor, der auch nach vollständiger Entfernung des ganzen Rückenmarks an jungen Hunden den Blutdruck auf Antiarin-Injection steigen sah; allerdings war die Blutdrucksteigerung dabei sehr gering, der Druck stieg von 10 mm auf 16—20 mm Hg. Weiter hat bekanntlich Williams im Zustande vollständiger Chloralisirung der Versuchsthiere, wobei eine Wiederverengerung der Gefässe vom Centrum aus nicht wahrscheinlich erschien, bedeutende Drucksteigerung nach Helleborein, Cervello nach Adonidin erhalten. Es braucht aber kaum hervor-

1) a. a. O.
2) a. a. O.
3) Wiener Sitzungsber. Bd. 75. 1877.

gehoben zu werden, dass alle diese Experimente über die Frage der Gefässwirkung nichts aussagen, da eine Blutdrucksteigerung auch nach Ausschluss der vasmotorischen Centren ebensogut durch die Herzwirkung der Substanzen allein, als mit Betheiligung der Gefässe zu Stande kommen konnte.

Es ist vielmehr nothwendig, nach Ausschaltung der centralen Innervation am lebenden Thier das Verhalten der Gefässgebiete während der Giftwirkung zu untersuchen. Wir bedienten uns zu diesem Zwecke der plethysmographischen Methode.

Zunächst stellten wir diese Versuche an der Milz an, weil für dieses Organ an Hunden die spinale Innervation genau festgestellt ist. Schäfer und Moore[1]) fanden, dass die Milz ihre Nerven vom 3.—14. „postcervicalen" Rückenmarkssegment erhält, und dass in keinem Falle oberhalb des 3. und unterhalb des 14. Wurzelpaares Fasern für die Milz abgehn.

Wir haben deshalb das Rückenmark in der Höhe des ersten Brustwirbels durchschnitten und von da nach abwärts mit Sonden von verschiedener Dicke zerstört. Dadurch wird die Milz mit Sicherheit von ihrer centralen Innervation losgelöst. Durch genaue Section wurde jedesmal die Vollständigkeit der Durchschneidung sowie der Zerstörung des Rückenmarks festgestellt. An derartig operirten Hunden tritt auf Strophanthin deutlich Blutdrucksteigerung ein.

Der nachstehende Versuch mag als Beispiel unserer in dieser Weise angestellten Experimente dienen.

Versuch LXVI. (Fig. 10.)

Hund, 9,3 kg, morphinisirt und atropinisirt. 4 h 15 m. In Aethernarkose wird das Rückenmark in der Höhe des 1. Brustwirbels durchschnitten und das obere Ende tamponirt, darauf das untere Rückenmark mit einer Sonde von 4 mm Durchmesser, dann mit einer von 6 mm zertrümmert. Letztere Sonde bleibt im Wirbelkanal liegen. Ende der Aethernarkose.

Darauf Anlegung des Milzplethysmographen. 4 h 45 m Injection von 2 + 1 cg Strophanthin. Den Effect auf den Blutdruck und das Milzvolum zeigt Fig. 10.

Man sieht, dass der Blutdruck sich von 55 auf 135 mm Hg. hebt (a—b), während die Milz nach kurzdauernder Expansion schnell und stark schrumpft. Vorübergehendes Sinken des Blutdrucks (b—c) wird von geringer Wiedererweiterung der Milz begleitet, welche sofort weiter schrumpft, als sich der Blutdruck sich wieder hebt.

1) a. a. O.

Die Section des Thieres ergab: Vollständige Zerstörung des Rückenmarks. Ganze Dura als leerer Strang am 4. Lendenwirbel zusammengerollt. Die 6 mm-Sonde reicht bis zum 3. Lendenwirbel.

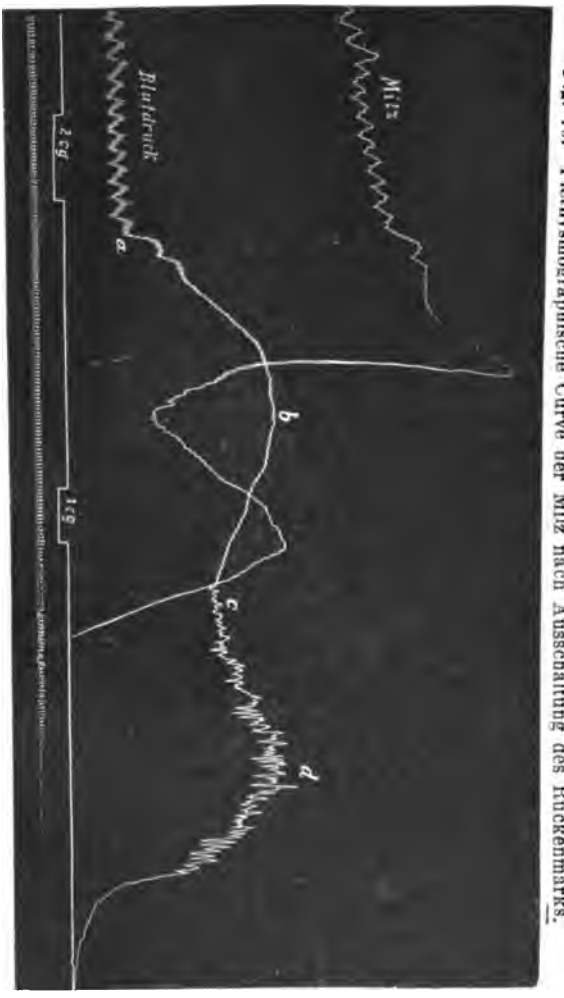


Fig. 10. Plethysmographische Curve der Milz nach Ausschaltung des Rückenmarks.

Dieser Versuch lehrt, dass bei vollständiger Ausschaltung der centralen Innervation gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung nach Strophanthin eine Contraction der Milz auftritt.

Das Gleiche wurde für die Niere nachgewiesen, deren vasomotorische Innervation nach Bradford[1]) durch das 6.—13. Thoracalnervenpaar geschieht.

Versuch LXVIII. (Fig. 11.)

Hund, 5,7 kg, morphinisirt und atropinisirt. 4 h 15 m. In Aethernarkose Durchschneidung des Rückenmarks am 1. Brustwirbel, Tamponade des oberen Endes, Zertrümmerung des Marks mit der 4 mm-Sonde. Ende der Aethernarkose. Anlegung des Nierenplethysmographen. 4 h 25 m Injection von 1,4 cg Strophanthin. Den Effect zeigt Fig. 11.

Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung sinkt der Hebel des Plethysmographen.

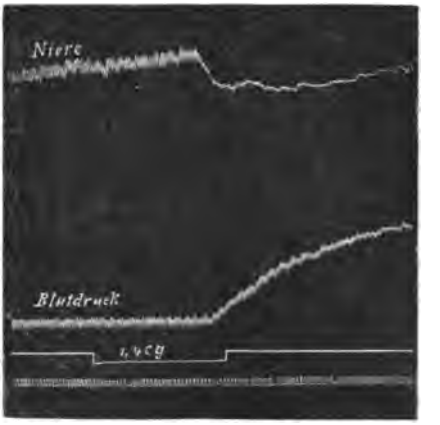
Section: Die Sonde liegt bis ins os sacrum. Alle Rückenmarkswurzeln zerrissen. Dura theils leer (an den Wirbelkörpern, wo die Sonde

1) Journ. of physiol. 1889. X. 358.

den Kanal ganz ausfüllt), theils mit Rückenmarksmasse gefüllt (intervertebral), das Mark also rosenkranzförmig an eine Seite des Wirbelkanals gequetscht. An verschiedenen Stellen quillt aus der Dura Mark. Unten an der Sonde im Kreuzbein dicker Rückenmarksbrei.

Die beiden Versuche LXVI und LXVIII lehren, dass bei Warmblütern nach Strophanthin in den Organen der Bauchhöhle auch nach Ausschaltung der centralen Innervation Gefässverengerung eintritt, dass also der Angriffspunkt der verengernden Wirkung der Digitaliskörper in der Peripherie liegt.

Fig. 11. Plethysmographische Curve der Niere nach Ausschaltung des Rückenmarks.



Es steht demnach das Resultat der Analyse der Gefässverengerung am lebenden Thier in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen, die man an isolirten Warmblüterorganen bei der Durchströmung der Gefässe unter Zusatz von Digitaliskörpern erhalten hat.

Eine nähere Unterscheidung aber, ob nur die contractile Substanz der Gefässwand Angriffspunkt der Wirkung ist, oder ob auch periphere nervöse Elemente dabei betheiligt sind, dürfte vorläufig kaum möglich sein. Weiterhin ist durch die Feststellung einer peripheren Gefässwirkung auch keineswegs ausgeschlossen, dass daneben nicht noch centrale Erregungen bei der Gefässverengerung mitwirken. Von der Hand zu weisen ist ein solcher Vorgang nicht. Nur fehlt uns vorläufig die experimentelle Möglichkeit des Nachweises.

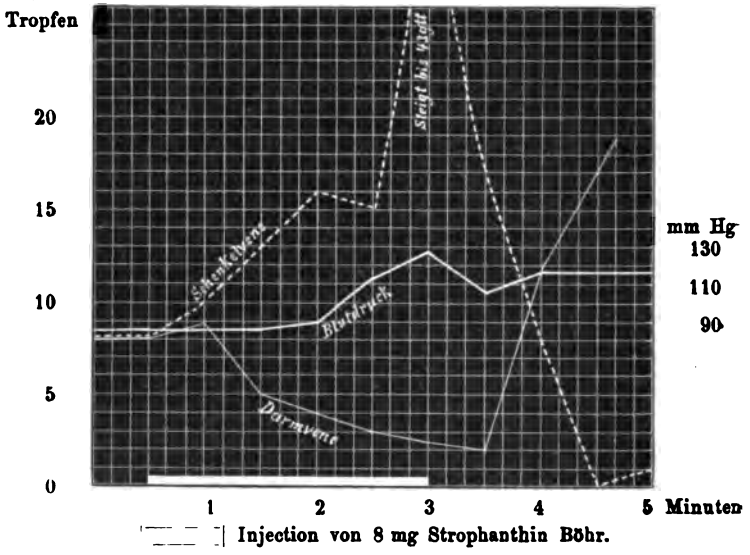
Im Folgenden soll jedoch ein Versuch nach der Ausflussmethode angeführt werden, welcher Anhaltspunkte in dem Sinne zu geben scheint, dass derartige centrale Erregungen mitwirken.

Versuch XXV. (Fig. 12.)

Hund, 7,3 kg. Wirkung von 1,4 cg Strophanthin auf die Ausflussgeschwindigkeit aus einer Darmvene und der Vena femoralis.

In diesem Versuche hebt sich der Blutdruck von 84 auf 126 mm und gleichzeitig tritt der gewöhnliche Effect: Abnahme des Ausflusses aus der Darmvene und sehr bedeutende Zunahme aus der Schenkelvene ein. Nach der 3. Minute ändert sich aber das Bild. Das Blut strömt aus der Darmvene plötzlich in starkem Strom und der Ausfluss aus der Femoralis nimmt fast bis auf Null ab. Hier

Fig. 12. Verhalten der Tropfenfolge aus einer Darmvene und der Vena femoralis.



vertauschen also, während die Blutsteigerung noch andauert, das Splanchnicusgebiet und die Körperperipherie plötzlich ihre Rollen, Anfangs besteht Gefässverengerung in den Bauchorganen, später in der Peripherie, während die entsprechenden anderen Organe Erweiterung zeigen.

Es ist natürlich durchaus nicht unmöglich, dass es sich hier um rein periphere Vorgänge handelt, dass also die Gefässe der Extremität sich schliesslich auch contrahirt und rein passiv das Blut nach den Eingeweiden hinübergedrängt haben. Sehr wahrscheinlich scheint ein solches Verhalten aber nicht. Vielmehr macht das Alterniren der beiden Gefässgebiete ganz den Eindruck, als ob hier centrale Innervation eingriffe. Dies wird um so wahrscheinlicher, als weiter unten gezeigt werden wird, dass bei der Gefässerweiterung in der Peripherie sicher centrale Impulse eine Rolle spielen.

Während wir also mit Sicherheit nachweisen können, dass die Digitaliskörper peripher Gefässverengerung verursachen, muss die Frage, ob daneben noch eine centrale Wirkung eine Rolle spielt, vorläufig offen bleiben.

Wir wenden uns nun dem Verhalten der Körperperipherie zu. Wie kommt die Erweiterung der Gefässe dort zu Stande? — Diese Gefässerweiterung in der Körperperipherie steht in scheinbarem

Widerspruch zu den Durchströmungsversuchen an überlebenden Extremitäten, an denen man ganz wie an inneren Organen Gefässverengerung constatirt hat. Es lässt sich aber nachweisen, dass der gefässverengernde Einfluss der Digitaliskörper auch intra vitam in der Körperperipherie so gut wie in den inneren Organen besteht, dass sich aber hier daneben andre Einflüsse geltend machen, welche die Digitaliswirkung auf die Gefässe der Extremität übercompensiren. Zunächst wird man dabei an den mächtigen Einfluss zu denken haben, den rein mechanisch die Contraction der Splanchnicusgefässe auf andere Gefässgebiete ausüben muss. Wenn sich die Unterleibsgefässe contrahiren, so kann das Blut in die peripheren Gefässgebiete hinübergedrängt und diese können passiv erweitert werden. Dann müsste die Gefässerweiterung ausbleiben, wenn der mächtige Einfluss der Verengerung im Splanchnicusgebiet ausgeschaltet wird. Es war demnach zu untersuchen, wie sich die Gefässe der Körperperipherie verhalten, wenn das Splanchnicusgebiet verhindert wird, sich zusammenzuziehen.

Dieses konnte natürlich nicht durch Splanchnicusdurchschneidung erreicht werden, da ja oben gezeigt wurde, dass die Digitaliskörper peripher angreifen. Vielmehr haben wir, einem Vorschlage Bayliss'[1]) folgend, das gesammte Splanchnicusgebiet durch Unterbindung aller zu- und abführenden Gefässe aus dem Kreislauf ausgeschaltet. Wurden so alle Bauchorgane von der Circulation ausgeschlossen, und das Strophanthin zugleich verhindert, in jene centralen Gefässprovinzen zu gelangen, so trat statt der sonst regelmässig beobachteten Gefässerweiterung jetzt starke Gefässverengerung in der Peripherie ein.

Versuch LXXII. (Fig. 13.)

Hund, 17 kg, morphinisirt, atropinisirt und curarisirt. 4 h 40 m Laparotomie vom Nabel bis zur Symphyse. Unter reichlicher Anwendung warmer Tücher Unterbindung der Arteriae coeliaca, mesaraica sup. u. inf., aller Nierengefässe und der Vena portae. Exstirpation des ganzen Darmes und des Magens. Schluss der Bauchwunde. Darauf rechtes Vorderbein in den Plethysmographen gelegt. Blutdruck 140 mm Hg. — 5 h Injection von 2 + 0,6 cg Strophantin. Den Verlauf des Blutdrucks und die Volumcurve der Extremität zeigt Fig. 13.

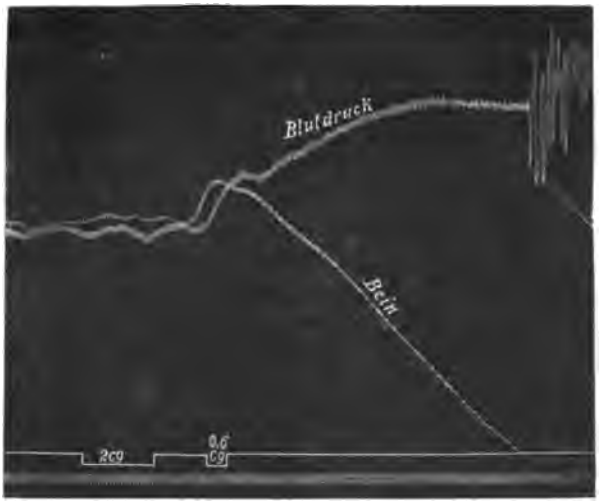
Gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung (auf 210 mm) schrumpft das Bein.

Section: Einspritzung von Methylenblau in die Aorta descendens ergiebt, dass kein Farbstoff in die noch vorhandenen Bauchorgane eindringt.

1) Journal of physiol. Bd. 26. p. XXXI. 1901.

Dieser mehrfach mit dem gleichen Erfolg wiederholte Versuch lehrt, dass der Blutdruck auch bei fehlendem Splanchnicusgebiet durch Strophanthin in die Höhe getrieben wird, und zeigt weiter, dass die Dilatation der Gefässe in der Körperperipherie abhängig ist von der Vasoconstriction im Splanchnicusgebiet, dass aber die Digitaliskörper an sich auf die Gefässe der Peripherie, wie auf andere Gefässgebiete, eine rein verengernde Wirkung ausüben.

Fig. 13. Plethysmographische Curve des Beines nach Ausschaltung des Splanchnicusgebiets.



Dadurch nähert sich das Verhalten des Strophanthins, Digitalins u. s. w. dem früher bei Digitoxin geschilderten. In beiden Fällen wirken die Digitaliskörper in der Peripherie verengernd; bei Strophanthin und ihm ähnlich wirkenden Substanzen treten diese Wirkungen aber erst hervor, wenn das Splanchnicusgebiet ausgeschaltet ist.

Die Gefässverengerung in der Peripherie bei Ausschaltung des Splanchnicusgebiets beweist, dass der sonst beobachtete Effect (Dilatation) durch die Contraction der Bauchgefässe bedingt wird. Ob aber das Ausweichen des Blutes in die Körperperipherie bei intactem Splanchnicusgebiet nur die Folge einer passiven Verdrängung des Blutes aus den verengten Unterleibsgefässen darstellt, geht daraus noch keineswegs hervor. Vielmehr könnte sehr wohl auch ein centraler Innervationsvorgang mit im Spiele sein. Dabei könnte man an eine Erregung vasodilatatorischer centraler Apparate denken. Wenn eine solche besteht, so lehren die Versuche mit Ausschaltung des Splanchnicusgebiets, dass es sich keinesfalls um eine directe Wirkung der Digitaliskörper auf derartige Dilatationsmechanismen im Rückenmark handeln kann. Denn das Rückenmark ist ja in diesen Versuchen völlig intact, und dennoch wirkt Strophanthin nicht mehr peripher-gefässerweiternd, wenn die Unterleibsorgane

ausgeschaltet sind. Es kann sich demnach nur um eine indirecte Wirkung der Gefässcontraction im Splanchnicusgebiet handeln.

Eine solche ist in der That vorhanden.

Delezenne[1]) hat gezeigt, dass unter bestimmten drucksteigernden Einflüssen, bei denen sich die Gefässe der Eingeweide contrahiren, wie bei Erstickung, Reizung sensibler Nerven, Abkühlung, Strychnin, eine active Vasodilatation der Gefässe des Beines eintritt, welche durch den Ischiadicus und Cruralis vermittelt wird.

Auch in unseren Falle konnten wir das Gleiche nachweisen. Wir bedienten uns hierzu des von Delezenne angewandten Verfahrens mit einigen Modificationen: Man amputirt einem Hunde ein Hinterbein in der Art, dass es nur durch die Nerven mit dem Thier in Verbindung bleibt. Dagegen sind alle Gefässverbindungen durchtrennt; die peripheren Oeffnungen der Arteria und Vena femoralis werden mit Canülen versehen und durch diese das amputirte Bein ohne Zusammenhang mit dem Kreislauf des übrigen Thierkörpers durchblutet. Delezenne benutzte als Blutspender für das Bein einen zweiten Hund, dessen Arteria und Vena femoralis durch Canülen mit den entsprechenden Gefässen des amputirten Beines verbunden waren. Auch wir gingen Anfangs auf diese Weise vor und machten zu diesem Zwecke das Blut des blutspendenden Hundes nach Salvioli's Verfahren[2]) ungerinnbar. Nachdem aber neuerdings Brodie[3]) seinen automatischen, äusserst handlichen Durchblutungsapparat mitgetheilt hat, benutzten wir in späteren Versuchen eine nach diesem Princip gebaute Einrichtung an Stelle des zweiten Hundes zur Unterhaltung des künstlichen Kreislaufs. Das amputirte Bein wird demnach bei dieser Anordnung von dem Hund aus innervirt, vom Durchblutungsapparat aus durchblutet. Wird nun dieses Bein in einen Plethysmographen eingeschlossen, und sorgt man für Constanz der Temperatur und des Durchblutungsdruckes, so zeichnet der Pistonrecorder eine horizontale Linie, auf der nur die vom künstlichen Herzen des Brodie'schen Apparates erzeugten Pulse zu sehen sind; jede Hebung oder Senkung der plethysmographischen Curve deutet auf eine Aenderung des Gefässtonus, die dem Bein ausschliesslich durch die Nerven übermittelt sein kann. Spritzt man dem Hunde nun Strophanthin in eine Vene, so sieht man, wie gleichzeitig mit der Blutdrucksteigerung in der Carotis eine durch die Nerven bewirkte Vasodilatation am amputirten Bein auftritt, ohne dass dabei eine Spur

1) 4. internat. Physiologencongress. Journal of physiol. Bd. 23. Suppl. p. 42.
2) Vgl. Friedel Pick, a. a. O.
3) 5. internat. Physiologencongress. Turin. 1901.

des Giftes in das Bein eindringen kann, und ohne dass an dem Durchblutungsapparat irgend etwas geändert wird.

Die Einzelheiten des Versuches mag folgendes Protocoll illustriren:

Versuch LXXXV.

Hund, 16 kg, erhält 2 Stunden vor dem Versuch 0,33 Morph. mur. + 0,04 Atrop. sulf. subcutan. Der atropinisirte und curarisirte Hund wird künstlich geathmet. Blutdruck von der Carotis aus. 4 h—4 h 20 m Präparation der Arteria und Vena femoralis, des Nervus cruralis und ischiadicus am rechten Hinterbein. Die Muskeln werden partieweise doppelt unterbunden und durchtrennt, jede Blutung mit dem Thermokauter gestillt, zum Schlusse noch 2 feste Ligaturen um den entblössten Knochen gelegt. In die Vena und Arteria femoralis werden Canülen eingeführt, das Bein von der Arterie aus mehrfach mit körperwarmer physiologischer NaCl-lösung ausgespritzt und die Gefässe darauf mit dem mit defibrinirtem Hundeblut gefüllten Durchblutungsapparat verbunden. Durchblutungsdruck 140 mm Hg. Beide Hinterbeine werden in Plethysmographen eingeschlossen. Den Erfolg einer intravenösen Injection (in eine Ellbogenvene) von 2 + 1 cg Strophanthin zeigt beistehende Curve (Fig. 14), auf der die obere Linie das Volum des amputirten Beines angiebt.

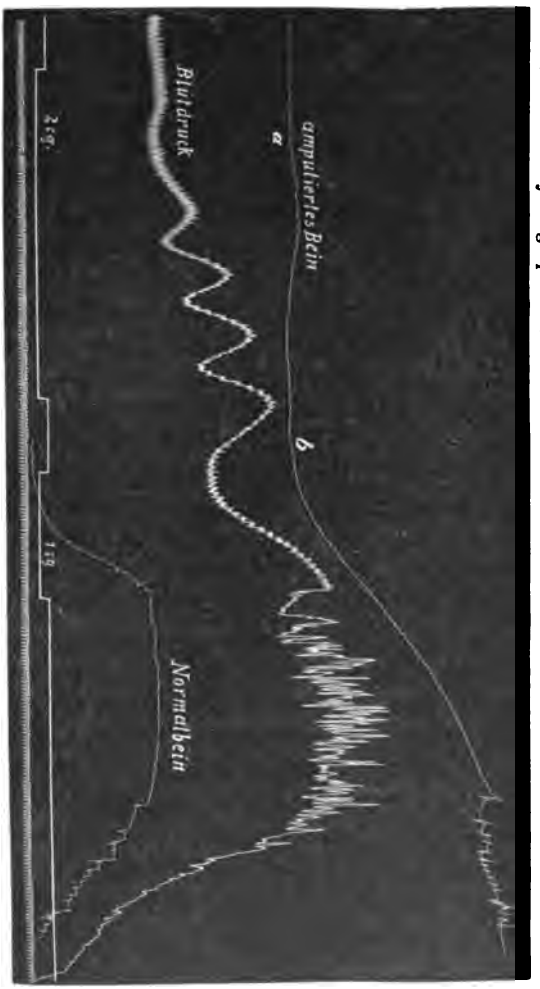


Fig. 14. Plethysmographische Curve von beiden Hinterbeinen. Vasodilatatorischer Reflex.

Man sieht, wie mit dem Beginn der Blutdrucksteigerung zunächst eine ganz geringe vorübergehende Erweiterung eintritt (a),

wie dann aber mit der endgültigen Erhebung des Blutdrucks eine ganz bedeutende Expansion einsetzt (b), welche bis zum Schluss andauert. Erst einige Zeit nach dem Herzstillstand tritt als Effect der Erstickung des Centralorgans eine (auf der Curve nicht mehr wiedergegebene) Volumabnahme ein, ein Beweis, dass auch am Schlusse des Versuches der Erstickungsreiz noch durch die Nerven dem Bein zugeleitet wurde. Die Expansion des anderen im natürlichen Kreislauf befindlichen Normalbeins erfolgt gleichzeitig mit jener des künstlich durchbluteten. Der spätere Abfall der plethysmographischen Curve des Normalbeins, der durch das Versagen des Herzens bedingt ist, fehlt selbstverständlich an der künstlich durchbluteten Extremität.

In diesem Versuche ist also nach Strophanthin-Injection in den Kreislauf des Versuchsthiers an der mit Ausnahme der Nervenverbindung völlig isolirten Extremität eine active Vasodilatation zu Stande gekommen.

Derartige Versuche bieten ziemlich erhebliche technische Schwierigkeiten, besonders mussten die Nerven sehr sorgfältig vor Läsionen, Austrocknen u. s. w. bewahrt werden. Die Operation selbst bedeutet für das Thier einen schweren Eingriff. Deshalb ist es verständlich, dass der Reflex auf das isolirte Bein nicht in allen Fällen mit Sicherheit zu erzielen ist. Doch ist es uns gelungen, zwei einwandfreie Versuche der geschilderten Art zu erhalten.

Wir sehen demnach, wie nach Strophanthin, während sich die Gefässe der Eingeweide contrahiren, nicht nur das Blut passiv nach der Körperperipherie hinübergedrängt wird und die dortigen Gefässprovinzen ausdehnt, sondern wie gleichzeitig durch centrale Impulse diese Gefässgebiete ihr Bett activ erweitern und so Platz für das Ausweichen des Blutes aus den inneren Theilen des Körpers schaffen. Damit reiht sich Strophanthin den oben erwähnten, von Delezenne untersuchten drucksteigernden Einflüssen an.

Aus dem vorliegenden Materiale können wir weiter einen physiologisch nicht unwichtigen Schluss ziehen. Wir sahen oben, dass nach Entfernung der Baucheingeweide die geschilderte Vasodilatation im Bein ausbleibt. Es handelt sich also nicht darum, dass das drucksteigernde Agens (Strophanthin) im Rückenmark an bestimmten Apparaten angreift, bei deren Erregung Vasodilatation in der Peripherie ausgelöst wird, sondern es ist nöthig, das die Gefässverengerung im Splanchnicusgebiet wirklich zu Stande kommt. Das heisst mit anderen Worten: die Erweiterung der Gefässe in der Peripherie kommt reflectorisch zu Stande, der Reflex wird aus-

gelöst dadurch, dass sich die Bauchgefässe contrahiren, und fällt fort, wenn die Bauchorgane ausgeschaltet sind.

Schlussfolgerungen.

Nach dem Angeführten kommt die Drucksteigerung nach Digitalis zu Stande

1) durch die Verstärkung der Herzthätigkeit,
2) durch die Contraction der Gefässe.

Diese Contraction der Gefässe ist durch periphere Wirkung bedingt und kann entweder, wie bei Digitoxin, eine allgemeine sein, oder, wie bei den andern untersuchten Präparaten, sich auf das Splanchnicusgebiet beschränken. In letzterem Falle weicht das Blut nach der Körperperipherie aus, und auf die peripheren Gefässe wirken 3 Einflüsse ein:

1) die direct contrahirende Wirkung des betr. Digitaliskörpers,
2) die passive Dehnung, welche die Gefässe durch das aus den Eingeweiden verdrängte Blut erfahren, und
3) eine active reflectorische Erweiterung, welche durch die Verengerung der Bauchgefässe ausgelöst wird.

Der erste dieser Einflüsse wird durch die beiden anderen übercompensiert.

Es ist klar, dass zwischen Digitoxin und den anderen untersuchten Substanzen ein principieller Gegensatz nicht besteht. Es lässt sich auch bei den letzteren der direct verengernde Einfluss auf die Gefässe der Körperperipherie nachweisen, und andrerseits wurde oben ein Fall angeführt, in dem nach Digitoxin eine starke Drucksteigerung am Schluss eines Versuches von einer peripheren Gefässerweiterung begleitet war. Die gefässverengernde Wirkung des Digitoxins ist offenbar nur eine stärkere und kommt auch in den peripheren Gefässen so stark zu Geltung, dass die regulatorischen Einrichtungen nicht in gleicher Weise in Thätigkeit treten können, wie bei den anderen Substanzen.

Dennoch ist der schliessliche Effect für die Blutvertheilung bei beiden Gruppen von Körpern ein verschiedener. Bei Digitoxin wird durch die allgemeine Gefässverengerung das Blut von der venösen auf die arterielle Seite des Kreislaufs umgelagert. Auch bei Strophanthin, Digitalin u. s. w. contrahirt sich allerdings das Hauptblutreservoir des Körpers, das Splanchnicusgebiet. Gleichzeitig tritt aber ein Regulationsmechanismus in der Peripherie in Kraft, die Blutvertheilung ändert sich nicht nur so, dass das Blut von der

venösen auf die arterielle Seite, sondern gleichzeitig von den Bauchorganen, vom Körperinnern nach der Peripherie gedrängt wird.

Dieser regulatorische Erweiterung der peripheren Gefässe bei gleichzeitiger Verengerung des Splanchnicusgebiets kommt aber auch eine Bedeutung für die Herzthätigkeit zu. Die allgemeine Gefässverengerung bei Digitoxin setzt dem Herzen einen hohen Widerstand entgegen. Bei Strophanthin und seinen Verwandten öffnen sich die Gefässe in der Peripherie, um einen Theil der aus den Bauchorganen verdrängten Blutmenge aufzunehmen, und damit tritt eine theilweise Entlastung des Herzens gegenüber den gesteigerten Ansprüchen ein.

Allen Digitaliskörpern aber ist gemeinsam, dass sie erstens durch die Blutdrucksteigerung, welche zu einer Zunahme des Druckgefälles führt, und zweitens durch die Verengerung des Strombettes eine starke Beschleunigung des Blutstroms bedingen.

Von welcher Bedeutung das Angeführte für die Beeinflussung von Stauungen ist, ergiebt sich von selbst. Gerade das Herausdrängen des Blutes aus den Unterleibsorganen, in denen es angehäuft ist, nach der Peripherie, die Beschleunigung des Blutstroms u. s. w. sind hier ins Auge zu fassen.

Diese Momente erklären zur Genüge die Verbesserung der Nierenfunction, welche trotz Verengerung der Nierengefässe bei Beseitigung von Stauungen durch Digitalis eintritt.

Andrerseits bürdet aber eine bedeutende Gefässverengerung dem Herzen eine beträchtliche Mehrarbeit auf. Es wird sich im Einzelfalle darum handeln, wie sich die durch Digitalis gesteigerte Leistungsfähigkeit des Herzens zu dem durch Digitalis geschaffenen Widerstand, der Gefässverengerung, verhält. Hierbei wird es wesentlich auf die Dosirung ankommen.

Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, zu ermitteln, ob die hier geschilderten Gefässveränderungen, wie sie das Thierexperiment lehrt, auch bei den kleinen und langsam wirkenden Dosen, wie sie am Kranken angewendet werden, sich nachweisen lassen.

Neuer Verlag von **F. C. W. Vogel** in **Leipzig.**

LEHRBUCH
der
Allgemeinen Pathologie und der allgemeinen pathologischen Anatomie
von
PROF. **H. RIBBERT**
Marburg.
Mit 338 zum Teil farbigen Figuren.
gr. 8°. 1901. Preis M. 14.—, geb. M. 15.80.

Centralblatt für innere Medicin.
Das neue R.'sche Buch ist eine anerkennenswerte Bereicherung der medizinischen Litteratur, die speciell an guten Lehrbüchern der allgemeinen Pathologie keinen Ueberfluss hat. In überaus klarer und flüssiger Darstellungsform wird uns in demselben die allgemeine Pathologie und allgemeine pathologische Anatomie vorgeführt. Das Buch ist namentlich Studierenden zur Erfüllung seines Zweckes „einer Förderung des Verständnisses allgemeiner pathologischer Vorgänge" dringend zu empfehlen. Nicht zum wenigsten werden hierzu die durchweg ausgezeichneten, fast alle vom Autor angefertigten, Abbildungen beitragen.

Deutsche medizin. Wochenschrift.
. . . Das Buch scheint nicht bloss geeignet, die Verbreitung allgemeiner pathologischer und allgemeiner pathologisch-anatomischer Kenntnisse zu fördern, sondern auch das anatomische Denken beim Studierenden anzuregen und zu üben.

Herr **Prof. Schneidemühl** in **Kiel** äussert sich wie folgt:
Die Zahl der Lehrbücher über allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie ist im allgemeinen nicht gross, in der neueren Zeit fehlt es sogar an geeigneten Werken dieser Art. Umsomehr ist es zu begrüssen, in dem vorstehenden Lehrbuche diesem Mangel in hervorragender Weise abgeholfen zu sehen . . .

LEHRBUCH
der
Haut- und Geschlechtskrankheiten
für Studierende und Aerzte
von
PROF. **E. LESSER** IN BERLIN.
2 Bände gr. 8° mit 64 Abbildungen und 6 Tafeln.
Zehnte Auflage 1900 und 1901.
Preis pro Band M. 8.—, geb. M. 9.25.

Das Lessersche Lehrbuch hat eine weite Verbreitung und erfreut sich einer grossen Beliebtheit. Man wird nicht fehl gehen, wenn man als Grund hierfür ansieht, dass, zum Unterschiede von den übrigen grösseren Lehrbüchren, in diesem Falle dem Studierenden und praktischen Arzte in möglichst knapper Form nur dasjenige, was er für praktische Zwecke braucht, dargeboten wird.

XIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

Stoffwechselproducte des Chinins.

Von

Adolf Merkel.

Volontär-Assistent.

Wie sich aus der nachfolgenden Litteraturübersicht ergiebt, haben bereits zahlreiche Autoren nach den Stoffwechselproducten des Chinins geforscht. Man kann aber nicht behaupten, dass diese Frage ihrer Lösung viel näher gekommen wäre. Dennoch bietet die Entscheidung derselben auch ein praktisches Interesse, weil es bei der Anwendung des Mittels sehr darauf ankommt, ob es im Organismus rasch zersetzt und dadurch in dem Maasse unwirksam wird, als die Resorption erfolgt, oder ob es unverändert bleibt und die ganze resorbirte Menge ihre Wirkung entfalten kann.

Auch vorliegende Arbeit vermag keine völlig erschöpfende Beantwortung dieser Frage zu geben, sondern bietet nur einen Beitrag dazu.

In normalen und pathologischen Secretionen des menschlichen Körpers, ausserdem im Blutserum glauben zahlreiche Autoren Chinin wiedergefunden zu haben.

Landerer[1]) scheint sich zuerst mit solchen Untersuchungen beschäftigt zu haben. Er fällte den Harn eines mit grossen Gaben Chininsulfat behandelten Kranken mit Galläpfeltinctur und löste den Niederschlag in kochendem Alkohol. Diese Lösung war von bitterem Geschmack und „gab sich als gerbsaures Chinin zu erkennen". Landerer's Angaben fanden Bestätigung durch Vallée[2]). Piorry kam durch die Untersuchungen Vallée's, die auf seiner Klinik

1) Buchner's Repertorium für Pharmacie. II. Reihe. Bd. V. S. 231. 1836. Bd. XXV. S. 241—245. 1842; Bd. XXXIX. S. 370. 1845.

2) Ibidem. Bd. V. S. 381. 1836.

vorgenommen wurden, zu dem Entschluss, quantitative Bestimmungen über die Ausscheidung des Chinins und experimentelle, sowie elementaranalytische Untersuchungen über etwaige Veränderungen, die es beim Durchgang durch den Körper erfahren würde, anzustellen. Eine solche Arbeit soll nach der Angabe von Quevenne[1]) im Jahre 1836 veröffentlicht worden sein. Doch habe ich dieselbe nirgends finden können. Quevenne selbst, durch Piorry angeregt, erhielt aus Harn durch Fällung mit Tannin schliesslich eine klare Flüssigkeit von bitterem Geschmack und auch Krystalle, aus prismatischen in Alkohol löslichen Nadeln bestehend. Aus den angegebenen Eigenschaften schloss er, Chinin in Händen gehabt zu haben.

Dietl[2]) glaubt, Chinin werde nur bei leerem Magen resorbirt und erscheine nur in diesem Fall im Harn. Um es in letzterem nachzuweisen, benutzte Herapath[3]) die Methode des Ausschüttelns mit Aether. Den Rückstand des verdampften Aethers behandelte er mit einer Mischung von Essigsäure, Spiritus, verdünnter Schwefelsäure und alkoholischer Jodlösung. Es entstand eine zimmtbraune Farbe, die er auf Jodchininbildung zurückführen zu können glaubte. Auch Vitali[4]) suchte den Körper, den er für Chinin hielt, durch Ausschütteln mit Aether zu gewinnen, während Briquet[5]) und Thau[6]) sich der maassanalytischen Methode bedienten. Mit dieser kam Thau zu dem Ergebniss, dass von 4,46 g durchschnittlich 4,30 g ausgeschieden würden. Er zog daraus den Schluss, dass das Chinin vom Stoffwechsel nicht betroffen werde, da der kleine Verlust auf Fehler bei der Analyse und auf die Unmöglichkeit, aus dem thierischen Organismus bei der Complicirtheit seiner Verhältnisse einen Stoff ohne Verlust wieder zu gewinnen, zurückzuführen sei. Brigult[7]),

1) Journal de Chimie médicale. Tome IVe. IIe Série. S. 460. 1838.

2) Wiener med. Wochenschrift. Nr. 47—50. 1852. Citirt nach Kerner: „Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption". Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere. 2. Jahrgang. S. 200. 1869 und 3. Jahrgang. S. 93. 1870.

3) Journal für prakt. Chemie. Bd. LXI. S. 87. Citirt nach Neubauer und Vogel: Anleituug zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. 9. Auflage. S. 356. 1890.

4) Journal de Chimie médicale. 1874. S. 210.

5) „Traité thérapeutique du Quinquina et de ses préparations." Paris. Masson. 1855.

6) „Ueber den zeitlichen Werth der Ausscheidungsgrösse des Chinins bei Gesunden und fieberhaft Kranken". Inaug.-Dissert. Kiel 1868.

7) Citirt nach Buchner's Neues Repertorium für Pharmacie Bd. V. S. 324. 1856.

Kerner (l. c.), Personne[1]) glauben ebenfalls, dass Chinin unverändert in den Harn übergehe. Kerner allerdings giebt an, dass er neben der amorphen Modification des Chinins noch ein Stoffwechselproduct mit den Eigenschaften einer Säure gefunden habe. Auch in der Milch und in den Thränen (Landerer, Briquet), in der Oedemflüssigkeit bei einem Wassersüchtigen, in der Amniosflüssigkeit Gebärender, in Exsudaten des Herzbeutels, der Unterleibshöhle, der Gehirnventrikel bei einem an chronischem Wechselfieber leidenden, der Jahre hindurch Chinin eingenommen hatte, ferner im Schweiss, im Blutserum (Landerer), in den Fäces (Landerer, Kerner), im Harn des neugeborenen Kindes, wenn die Mutter Chinin erhalten hatte, soll Chinin gefunden worden sein (Porak, Runge[2]).

Kerner hat die eingehendsten Untersuchungen über diesen Gegenstand vorgenommen. Er stellte sich die Frage: „Passirt das Chinin den Kreislauf, ohne selbst im Geringsten von der sich vollziehenden regressiven Stoffmetamorphose berührt zu werden, oder wird es dabei zum Theil verändert?“ Zunächst prüfte Kerner die Methoden der Isolirung von Alkaloïden. Er untersuchte unter den Fällungsmitteln auch das Jodjodkalium. Dasselbe lasse nach seiner Angabe noch $\frac{1}{80000}$ Chinin im Harn erkennen, aber es fälle noch andere Alkaloïde und trübe nach Bouchardat bisweilen chininfreien Harn. Dagegen fälle es Ammoniaksalze und Kreatinin nicht. Kaliumcadmiumjodid bilde einen leicht krystallisirbaren Niederschlag, trübe auch normalen Harn niemals, zeige aber Chinin nur noch bei einer Verdünnung von $\frac{1}{10000}$ an. Phosphormolybdänsäure wird von Kerner sehr hochgestellt, obwohl sie, wie er selbst angiebt, ein Fällungsmittel der meisten Ammoniumbasen ist. So fällt sie Kreatinin, Xanthin, Ammoniaksalze in concentrirter Lösung, Guanin, Sarkin, Coffeïn, wahrscheinlich auch die Proteïnkörper. Allerdings konnte Kerner mit Phosphormolybdänsäure Chinin noch in einer Verdünnung von $\frac{1}{200000}$ nachweisen.

Ein noch schärferes Reagenz fand Kerner in dem Kaliumquecksilberjodid. Noch ein Theil Chinin in 600000 Theilen des

1) „Recherches sur la quinine éliminée par les urines“. Bullet. de l'acad. de méd. N. 35. 1878. Citirt nach Neubauer und Vogel: Analyse des Harns. 9. Auflage. S. 357. 1890.

2) „Ueber den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf den fötalen Organismus.“ Separatabdruck aus dem Centralblatt für Gynäkologie. 1880. Nr. 3.

Lösungsmittels konnte damit erkannt werden. Kaliumquecksilberjodid hat den Vortheil, keine fremden Substanzen zu fällen. Phosphorwolframsäure zeigt in den Eigenschaften grosse Aehnlichkeit mit der Phosphormolybdänsäure.

Der Gewinnung von Alkaloïden durch Ausschütteln ihrer wässrigen Lösungen mit Aether und anderen Lösungsmitteln wirft Kerner Ungenauigkeit vor: Es sei unmöglich, das ausgeschüttelte Wasser vollkommen vom Alkaloïd zu befreien. Gänzlich verwirft Kerner die maassanalytische Methode durch Titriren des Chinins mit Jodjodkalium.

Nur soviel über die ausgedehnte Methodenprüfung Kerner's. Er suchte Chinin bezw. Stoffwechselproducte desselben in den Fäces und im Harn beim Menschen. In den Fäces fand er Chinin am dritten Tag, nachdem es eingenommen war, aber nur spurweise oder überhaupt nicht. Im Harn konnte er von eingenommenem salzsauren Chinin „durch approximative Schätzung in jeder Harnportion mittels des Fluoreskops“ [1]) etwa die Hälfte in den ersten 6 Stunden, ein Viertel in den darauf folgenden 6 Stunden, einen Rest später feststellen. Er untersuchte auch mehrmals die Ausscheidung durch den Harn, so lange noch Fluorescenz vorhanden war, und zwar gewichtsanalytisch und fand dabei nur einen Verlust von 6—10 Proc. Hierbei bemerkte Kerner, dass ein Theil des Stoffwechselproducts in Natronlauge löslich war. Er verfuhr zur Gewinnung folgendermaassen: Der Harn wurde mit Phosphorwolframsäure und etwas Salpetersäure versetzt. Alle Niederschläge, die an einem Tag erhalten waren, wurden vereinigt, dann wurde die Phosphorwolframsäureverbindung des Alkaloïds durch Barythydrat zerlegt, das Alkaloïd mit Alkohol extrahirt, das alkoholische Filtrat in einer Platinschale eingedampft, der Rückstand getrocknet und gewogen, eingeäschert und die kleine Menge anorganischer Stoffe von dem Gewicht der gesammten Substanz abgezogen. Ein anderer Theil der nach dem Eindampfen des alkoholischen Filtrats erhaltenen Substanz wurde in Wasser gelöst, hierauf mit Natronlauge gefällt. Dabei fand Kerner, „dass ein grosser Theil des Alkaloïdes in die amorphe Modification übergegangen war“. Der durch Natronlauge erhaltene Niederschlag wurde abfiltrirt, das Filtrat mit überschüssiger Schwefelsäure versetzt, worauf ein krystallinischer und geschmackloser Körper ausfiel, der in Natronlauge löslich und aus dieser Lösung durch Kohlensäure fällbar war, sich in kochendem Wasser und kochendem

1) Pflüger's Archiv. 2. Jahrgang. S. 235. 1869.

Alkohol löste und beim Erkalten der Lösung auskrystallisirte. Von der Hauptmenge des gefundenen Stoffwechselproductes, dem durch Alkalien fällbaren Theil nimmt Kerner also an, dass es die amorphe Modification des Chinins gewesen sei. Hiermit und mit dem durch Säuren fällbaren Körper scheint er die Chininreaction nicht angestellt zu haben, da er sie bei den Eigenschaften nicht anführt. Der Autor glaubt, dass „Chinin nur zum geringsten Theil eine tiefer gehende Veränderung erleidet". Er hält es für möglich, dass im Fieber mehr Chinin und in weiter gehender Weise verändert werde.

Der durch Schwefelsäure erhaltene krystallinische Körper war stickstoffhaltig. Weil er davon nur sehr wenig erhielt, beschloss Kerner den Stoffwechsel gewissermaassen nachzuahmen, indem er übermangansaures Kalium auf das Chinin einwirken liess. Er stellte so einen krystallinischen Körper her, der keinen bitteren Geschmack hatte, sehr wenig in kaltem Wasser und kaltem Alkohol löslich war, keine neutralen Salze bildete, in Aetznatron löslich war und durch Kohlensäure ausgefällt wurde. Namentlich wegen letzterer Eigenschaft und wegen der Krystallform glaubt Kerner, dass das Stoffwechselproduct und der künstlich hergestellte Körper identisch seien. Er nannte denselben Dihydroxylchinin und fand für ihn die Formel: $C_{20}H_{26}N_2O_4$, also die Chininformel vermehrt um H_2O und O.

Dihydroxylchinin ist nach Scraup[1]) identisch mit dem von ihm dargestellten Chitenin. Scraup benutzte ebenfalls Kaliumpermanganat zur Darstellung. Die Identität schliesst er aus der nahen Uebereinstimmung seiner Procentzahlen mit denen Kerner's. Mit seinem künstlich hergestellten Dihydroxylchinin wiederholte Kerner im Wesentlichen die Versuche, die Binz mit Chinin angestellt hatte, und fand, dass es gegen Fäulnissfermente, in Bezug auf die Verhinderung von Oxydationen u. s. w. wirkungslos sei.

Binz[2]) spricht in einer Arbeit über die Ursache der oft beobachteten geringen oder ausbleibenden Chininwirkung. Als solche Ursachen führt er an: die Anwendung des neutralen schwefelsauren Salzes, das schwer löslich und schwer resorbirbar ist, und die rasche Ueberführung des Chinins in das gänzlich wirkungslose Dihydroxylchinin Kerner's. Er citirt Liebermeister[3]), der auf Grund seiner

1) „Ueber das Chinin". Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 199. S. 350. 1879.

2) „Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol." Virchow's Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin Bd. LI. S. 23 und 24. 1870.

3) Archiv für klinische Medicin von Ziemssen und Zenker Bd. III. S. 42.

Erfahrungen mittheilt, dass bei sinkender Temperatur „grössere Oportunität“ für die Chininwirkung besteht als bei steigender, und findet die Erklärung hierfür darin, dass zur Zeit lebhaftester Verbrennungsvorgänge auch das Chinin in grosser Menge und rasch durch Oxydation in das Dihydroxylchinin Kerner's übergeführt werde.

Porak berichtet, wie Runge (l. c.) mittheilt, dass Chininsulfat, wenn es in einer Gabe von 1,0 g der Mutter gegeben wurde, nach 1½ Stunden im Harn des neugeborenen Kindes nachgewiesen werden konnte. Runge hatte schon 1877 an hiesiger Frauenklinik ähnliche Versuche angestellt und damals schädliche Wirkungen des Chinins auf das Kind nicht beobachtet. Porak dagegen gab an, dass bei solchen Kindern viel häufiger Meconiumabgang unter der Geburt, stärkerer Gewichtsverlust in den ersten Tagen nach der Geburt, viel häufiger Icterus und Tod an Durchfall beobachtet werde als bei anderen Kindern.

Durch diese Beobachtungen Porak's wurde Runge angeregt, seine früheren Arbeiten über diesen Gegenstand wieder aufzunehmen, und fand, dass Meconiumabgang während und starker Gewichtsverlust in der ersten Zeit nach der Geburt in der That häufiger stattfinden, als es sonst der Fall ist.

Im Anschluss an die Beobachtung Kerner's über die Wirkungslosigkeit seines Dihydroxylchinins, d. h. des künstlichen Oxydationsproductes, auf den thierischen Organismus ist eine Arbeit von Fuchs[1]) von Interesse, die sich mit der pharmakologischen Wirkung desoxydirter Chinabasen beschäftigt. Der Verfasser kommt in sehr zahlreichen Experimenten zu dem Schluss, „dass die Desoxydirung die giftige Wirkung der Chinabasen auf einzellige Organismen und Wirbelthiere erhöht“.

Zu meinen Versuchen verwandte ich Hunde, denen das Chinin sowohl durch den Magen, als auch subcutan beigebracht wurde. Die Thiere erhielten Morgens und Nachmittags Anfangs je eine Gelatinekapsel mit 0,25 g salzsaurem Chinin mit Fleisch, nach einiger Zeit jedesmal zwei Kapseln, also 0,5 g auf einmal. Es wurde auch ein Versuch mit der subcutanen Injection gemacht und 0,25 bis 0,5 g salzsaures Chinin auf einmal injicirt. Um in einem möglichst kleinen Volumen Flüssigkeit möglichst grosse Mengen Chinin einspritzen zu können, säuerte ich entweder schwach an und erwärmte ein wenig, oder ich setzte Harnstoff zu, der bekanntlich die

1) „Ueber den Einfluss der Desoxydirung auf die Wirkung der Chinabasen.“ Inaug.-Dissert. München 1899.

Löslichkeit des Chinins sehr erhöht. Während aber das betreffende Thier sich gegen die innerliche Verabreichung grosser Chiningaben (viele Wochen lang täglich 1,0 g) äusserst tolerant erwies, bekam es nach den subcutanen Einspritzungen sehr grosse Abscesse, die zwar in 1—2 Wochen spontan heilten, aber doch von dieser Art der Application Abstand nehmen liessen. Oefters trat bei anderen Thieren sowohl nach Darreichung per os wie bei der subcutanen Injection Erbrechen ein. Auch Verdauungsstörungen wurden oft beobachtet, und manche Thiere konnten das Chinin auch in kleinen Dosen dauernd nicht vertragen.

Für die Untersuchung des Harns auf Chinin oder seine Abkömmlinge versuchte ich zunächst die Phosphorwolframsäure anzuwenden, indem ich den Harn zuerst mit Bleiessig ausfällte und das durch Schwefelsäure entbleite Filtrat mit Phosphorwolframsäure versetzte. Aus dem Niederschlag erhielt ich durch Zerlegen desselben mit Barythydrat eine reichliche braun gefärbte Masse, die bei näherer Untersuchung, wie dies schon Kerner und Andere hervorhoben, zum grossen Theil aus Ammoniak, Kreatinin und anderen „physiologischen Basen“ (Kerner) bestand. Aus diesem Gemenge wurde durch Zusatz von Wasser und Natriumcarbonat und Ausschütteln mit Aether ein Stoffwechselproduct isolirt, das in Wasser ziemlich, sehr leicht in Alkohol löslich war. Spätere Beobachtungen ergaben, dass die Löslichkeit in Wasser in höherem Grade nur besteht, wenn der Körper aus einer Lösung seiner Salze mit Alkali frisch gefällt ist, dass aber bei längerem Stehen diese Löslichkeit sehr vermindert wird. Ausser dem genannten basischen Körper fand sich in geringer Menge noch ein anderer, der in Aetz- und kohlensauren Alkalien leicht löslich war, aus einer Lösung in Kalilauge durch Säuren, selbst durch Kohlensäure, durch diese aber erst nach längerem Stehen ausgefällt wurde. Dieser Körper war stickstoffhaltig. Hierzu muss aber eine Beobachtung von His[1]) angeführt werden, der nach Stoffwechselproducten des Pyridins suchend bei der Herstellung des Platinsalzes seines Methyl-Pyridylammoniumhydroxyds bemerkte, dass eine amorphe Substanz mitgerissen worden war, die sich als platinfrei erwies, in Kalilauge löslich war und durch Säuren ausfiel. Diese Substanz finde sich nach seiner Angabe in jedem normalen Hundeharn und stamme daher jedenfalls nicht vom Pyridin her. Wahrscheinlich ist der von mir isolirte saure Körper identisch mit dieser Substanz. Das Ausschüttelungsverfahren,

1) „Ueber das Stoffwechselproduct des Pyridins“. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXII. S. 253. 1887.

welches schliesslich zur Gewinnung des basischen wie des sauren Körpers geführt hatte, wurde dann von mir ausschliesslich zur Isolirung der Stoffwechselproducte des Chinins verwandt. Zur Gewinnung des sauren Körpers wurde bei saurer Reaction des Harns statt bei alkalischer ausgeschüttelt.

Der durch Behandlung des Harns mit Bleiessig erhaltene Niederschlag wurde auch sorgfältig untersucht. Er wurde in Wasser vertheilt, mit Schwefelsäure versetzt, bis keine Fällung mehr stattfand, hierauf abfiltrirt, die überschüssige Schwefelsäure durch Bleioxyd und das Blei dann mit Schwefelwasserstoff entfernt, das Filtrat hiervon eingeengt. Nach dem Einengen gab Ammoniak eine Fällung, ebenso Kaliumquecksilberjodid. Der durch Ammoniak erhaltene Niederschlag wurde in Alkohol soweit als möglich gelöst, der Rückstand des abgedampften Alkohols in angesäuertem Wasser aufgenommen. Kaliumquecksilberjodid gab in dieser Lösung eine geringe Fällung. Da sich herausstellte, dass die Fällung mit Ammoniak unvollständig war, so erschien es vortheilhafter, den ausgewaschenen Bleiniederschlag mit kochendem Alkohol zu behandeln und den Rückstand von der eingedampften alkoholischen Lösung mit Aether auszuschütteln. Wegen der geringen Menge der gewonnenen Substanz versuchte ich ein anderes Fällungsmittel: das Kaliumquecksilberjodid. Der Harn wurde wieder mit Bleiessig behandelt, entbleit, bei neutraler Reaction eingeengt und mit Kaliumquecksilberjodid ausgefällt. Der Niederschlag wurde durch Silberoxyd zerlegt, in das Filtrat hiervon Schwefelwasserstoff bei neutraler Reaction eingeleitet und das Filtrat vom Schwefelsilber eingedampft. Aber auch bei dieser Methode ergaben sich Verluste. Dieselben werden namentlich durch die Fällung mit Bleiessig verursacht.

Die Methoden der Isolirung eines Alkaloïds durch Ausschütteln desselben vermittelst eines Lösungsmittels scheinen mir vor den Fällungsmethoden den Vorzug zu verdienen und zwar namentlich was die Reinheit der isolirten Substanz betrifft. Ein solches Lösungsmittel für beide gefundenen Körper ist der Essigester und der Aethylester. Zur Verringerung der Verluste setzt man dem eingeengten Harn nur so viel Bleiessig zu, als nöthig ist, damit das entbleite Filtrat sich beim Ausschütteln gut vom Aether trennt, und schüttelt mit Aether aus, nachdem man mit kohlensaurem Natrium alkalisch gemacht hat.

Als die beste Methode erwies sich mir, den eingedampften Harn mit Alkohol zu extrahiren, den Rückstand des eingedampften Alkohols in alkalisches Wasser zu vertheilen und mit Aether auszuschütteln.

Beim Einengen des Harns trat regelmässig eine Dunkelfärbung desselben ein. In freiem Zustand war das basische Stoffwechselproduct grünlich gefärbt. Das neutrale schwefelsaure Salz war ebenfalls grün, das saure salzsaure dagegen gelblich. Der saure Körper hatte braune Farbe. Er bildete mit Natronlauge ein neutrales Salz. Das basische Product war etwas in alkalisch reagirendem Wasser löslich, leicht dagegen in verdünnten Säuren. Diese sauren wie die neutralen Salze dissociirten, wenn ihre Lösungen zum Entfärben mit Thierkohle geschüttelt wurden. Zur Reinigung der Base benutzte ich die bereits erwähnte Löslichkeit derselben in Wasser unmittelbar nach ihrer Fällung aus der sauren Lösung durch Alkalien. Ich löste die Base in einer grossen Menge angesäuerten Wassers und machte mit kohlensaurem Natrium alkalisch. Dann fiel nur ein kleiner Theil aus. Er wurde sammt den unlöslichen Verunreinigungen abfiltrirt und das Filtrat sofort mit Aether ausgeschüttelt. So erhielt ich die Base in ziemlich reinem Zustand, so dass sie aus einer Mischung von Alkohol und Wasser zur Krystallisation gebracht werden konnte. Aber die Ausbeute an Krystallen war gering, da meist nur amorphe Ausscheidungen erhalten wurden. Es waren theils einzelne langgestreckte Krystallnadeln, theils halbmondförmige Filzwerke von solchen. Der Schmelzpunkt der noch unreinen Krystalle des basischen Productes lag zwischen 183° bis 202°. Die Krystalle begannen bei 183° zu schmelzen und waren vollkommen geschmolzen bei 202°. Da die Krystalle, wie gesagt, nicht rein waren, lag der wirkliche Schmelzpunkt noch höher und die Verschiedenheit von demjenigen des Chinins war noch grösser: nach Beilstein, „Handbuch der organischen Chemie", 3. Auflage, hat das krystallinische Hydrat des Chinins einen Schmelzpunkt von 57°, das entwässerte amorphe Chinin einen solchen von 172,8°. Der saure Körper krystallisirte aus wässrigen Alkohol nicht, sondern schied sich amorph ab. Die Chininreaction mit Brom und Ammoniak gaben beide Körper nicht. Deutlich bitteren Geschmack hatte nur das basische Product. Wegen der schlechten Krystallisirbarkeit wurde von dem basischen Stoffwechselproduct das Doppelsalz mit Platinchlorid hergestellt und zu den Analysen benutzt.

Ausser dem Harn wurden auch die Fäces untersucht und zwar von zwei Tagen, in denen zusammen 1,0 g salzsaures Chinin gegeben waren. Sie wurden mit angesäuertem Wasser extrahirt und das Filtrat mit Ammoniak ausgefällt. Der Niederschlag wurde mit Alkohol behandelt. Der Rückstand des alkoholischen Filtrats gab aber keine deutliche Fällung mit Kaliumquecksilberjodid.

Eine pharmakologische Wirksamkeit kommt nur dem basischen Körper zu. Derselbe wirkt beim Frosch ähnlich dem Chinin, namentlich tritt die Herzlähmung stark in den Vordergrund.

Im Verlauf dieser Arbeit fiel mir die im Verhältniss zur eingegebenen Chininmenge geringe Menge der gefundenen vom Chinin abstammenden Producte auf. Da andere Producte trotz der sorgfältigsten Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnten, war es sicher, dass der grösste Theil des Chinins im Organismus zerstört war. Um dies festzustellen, suchte ich die Menge des im Harn ausgeschiedenen basischen Products zu bestimmen. Da der saure Körper nach der oben citirten Arbeit von His ein normaler Bestandtheil des Hundeharns ist, wurde er nicht berücksichtigt. Ich verfuhr in folgender Weise: den Harn von 3 Tagen, an denen 1,5 g salzsaures Chinin verfüttert worden waren, fällte ich vollkommen mit Bleiessig aus, kochte den ausgewaschenen Bleiniederschlag mit Alkohol aus, vertheilte den Rückstand nach dem Abdampfen des Alkohols in alkalisch gemachtes Wasser und schüttelte ihn mit Aether aus. Das Filtrat von dem Bleiniederschlag neutralisirte ich nach Entbleien durch Schwefelsäure, engte es ein, säuerte an und fällte mit Kaliumquecksilberjodid. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Silberoxyd zerlegt, in das neutralisirte Filtrat hiervon Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Niederschlag von Schwefelsilber abfiltrirt. Alle Filter wurden mit kochendem Alkohol ausgezogen und alle gewonnenen Mengen in alkalisch gemachtes Wasser vertheilt und dieses so lange mit Aether ausgeschüttelt, bis eine angesäuerte Probe mit Kaliumquecksilberjodid keine deutliche Reaction mehr gab. Ich erhielt nach Fütterung von 1,3623 g Chinin 0,1946 g der Base oder 14,28 Proc. des eingegebenen Chinins (in freiem Zustand berechnet). Der Rest von etwa 86 Proc. war demnach im Organismus zerstört.

Nun erhob sich die Frage, die auch in praktischer Hinsicht von Wichtigkeit ist, ob der Organismus des Hundes das Chinin von Anfang der Fütterung an in so weitgehendem Maasse zu zerstören vermag, oder ob diese Fähigkeit, wie nach Einverleibung von Morphin[1]) erst allmählich zu dem bedeutenden Grade gesteigert wird, dass nur $^1/_7$ des zugeführten Chinins der völligen Zerstörung entgeht.

Zur Entscheidung dieser Frage führte ich zwei Doppelversuche an 4 Hunden in folgender Weise aus. Auch hier beziehen sich die Procentzahlen auf freies Chinin. Zwei Hunde, von denen der eine

1) Faust, „Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin". Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIV. 1900.

schon ungefähr einen Monat täglich mit 0,4541 g Chinin gefüttert worden war, der andere aber noch kein Chinin erhalten hatte, bekamen an drei Tagen täglich Morgens und Nachmittags jedesmal 0,227 g Chinin, also jeder in den drei Tagen 1,3623 g. Der Harn wurde stark eingeengt, mit der gleichen Menge Bleiessig versetzt, die sich als ausreichend erwiesen hatte, der Bleiessigniederschlag mit Alkohol gekocht, der Rückstand des verdampften Alkohols mit dem Filtrat vereinigt und mit Aether ausgeschüttelt. Der durch Schütteln mit Wasser gewaschene Aether wurde in gewogenen Schalen abgedampft. Es wurde erhalten von dem schon vorher mit Chinin gefütterten Hunde 0,1895 g des basischen Körpers, also 13,91 Proc. der verfütterten Chininmenge. Der Harn des anderen Hundes gab 0,1759 g der Substanz = 12,91 Proc. des eingegebenen Chinins.

In dem zweiten Versuche, der in derselben Weise und mit den gleichen Chininmengen ausgeführt wurde, schied der vorher schon mit Chinin gefütterte Hund 0,1577 g des basischen Körpers aus, was 11,57 Proc. der verfütterten Chininmenge beträgt.

Von dem anderen Hunde wurden erhalten 0,1981 g Substanz = 14,54 Proc. der zugeführten Chininmenge.

Diese Versuche beweisen, dass der Organismus der Hunde das Chininmolecül bis auf 12—14 Proc. von Anfang an zu zerstören vermag, dass also eine Gewöhnung in dem Sinne, wie nach Morphin, zur Zerstörung des Chinins nicht erforderlich ist.

Um über die Natur des basischen Stoffwechselproductes ins Klare zu kommen, wurde die Platinchloridverbindung desselben der Analyse unterworfen. Die Darstellung geschah in der Weise, dass die Lösung der salzsauren Base erst mit wenig wässerigem Platinchlorid versetzt, der entstandene geringe Niederschlag abfiltrirt und das Filtrat dann weiter mit Platinchlorid ausgefällt wurde. Die getrocknete Verbindung bildete ein gelbes, lockeres, amorphes Pulver. Es wurden davon zwei verschiedene Präparate analysirt, doch verunglückten bei dem einen beide Kohlenstoffbestimmungen. Erhalten wurden: 3,58 Proc. H, 3,16 Proc. N, 25,75 Proc. Pt und 28,25 Proc. Cl. In der einen Bestimmung wurden trotz des wahrscheinlichen Verlustes 32,62 Proc. C gefunden. Berechnet man aus dieser Zahl die Atomverhältnisse, so ergiebt sich, dass in der Verbindung auf N_2 wenigstens C 24 enthalten sind, die Verbindung also kohlenstoffreicher als das Chinin ist.

Das zweite Präparat gab folgende Analysenzahlen. Der Stickstoff wurde dabei nach Dumas bestimmt.

			Mittel
C	35,81	35,60	35,70
H	3,45	3,44	3,44
N	2,91	—	2,91
Pt	25,37	—	25,37
Cl	26,19	26,39	26,29.

Aus diesen Zahlen lässt sich annähernd folgende Formel ableiten:

$$C_{23}H_{22}N_2O_22HCl \,.\, PtCl_4.$$

	berechnet:	gefunden:
C	35,93	35,70
H	3,12	3,44
N	3,64	2,91
Pt	25,36	25,37
Cl	27,73	26,29.

Dass etwas weniger Chlor gefunden wurde, ist ohne Bedeutung. Beim Auswaschen solcher Verbindungen geht leicht etwas Chlor durch Dissociation verloren. Der ganze Verlust entspricht überhaupt nur 0,3 Molecül. Dagegen lässt es sich nicht beurtheilen, ob die 0,4 Molecülen entsprechende Stickstoffdifferenz ebenfalls nur eine zufällige ist. Wenn dies nicht der Fall ist, so müsste man ein Gemenge annehmen, in welchem ein Theil nur ein Atom N enthält. Sicher ist aber, dass die Verbindung, mag sie nun ein einfacher Körper oder ein Gemenge sein, kohlenstoffreicher als das Chinin ist. Es ist hierbei an eine Alkylirung zu denken, wie sie His in der citirten Arbeit als Methylirung des Pyridins nachgewiesen hat. Dabei erscheint gleichzeitig die Anzahl der Wasserstoffatome, wahrscheinlich durch Oxydation, vermindert. Jedenfalls darf man annehmen, dass es sich nicht um ein Spaltungs- sondern um ein Umwandlungsproduct des Chinins handelt. Weitere Untersuchungen, die allerdings nicht ohne grossen Zeitaufwand ausgeführt werden können, müssen endgültig über die Frage Aufschluss geben, wie der Abbau des Chininmolecüls im Organismus sich gestaltet, namentlich ob hier eine Analogie mit dem Pyridin besteht, welches in die Methylammoniumverbindung übergeführt wird, die dann leicht zersetzlich ist.

Kurz zusammengefasst sind die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchung folgende:

1. das Chinin wird bis auf 12—14 Proc. im Organismus des Hundes vollständig zerstört. Diese Zerstörung ist zu Anfang der Chininfütterung nicht geringer, wie später nach vier Wochen dauernder Einverleibung des Alkaloides.

2. Der unzerstört gebliebene Rest von 12—14 Proc. tritt im Harn in Form eines basischen Umwandlungsproductes des Chinins auf, das aus dem Letzteren in der Weise entstanden zu sein scheint, dass gleichzeitig eine Alkylirung und eine Oxydation des Chininmolecüls ohne Sauerstoffeintritt stattgefunden hat.

3. In praktischer Hinsicht ergiebt sich aus dieser umfassenden Zerstörung des Chinins im Organismus als Regel für die Anwendung desselben in Krankheiten, dass immer möglichst maximale Gaben angewendet werden sollen, da bei kleinen Gaben die Gefahr besteht, dass das resorbirte Chinin zu rasch zersetzt wird, um die Anhäufung einer wirksamen Quantität im Organismus zu gestatten. Es ergeben sich daraus auch die Vortheile einer subcutanen Injection des Chinins, wenn seine Eigenschaften diese Applicationsweise besser als bisher gestatteten.

XIV.

Aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

166. Ueber Fütterungsversuche mit Chondroitinschwefelsäure.

Von

Dr. med. et philos. nat. A. Kettner.

Nachdem Schmiedeberg[1]) uns in seiner Arbeit: „Ueber die chemische Zusammensetzung des Knorpels" mit der in diesem Gewebe vorkommenden Chondroitinschwefelsäure bekannt gemacht hatte, und von seinem Schüler Oddi[2]) Beziehungen dieser Säure zur amyloiden Degeneration beim Menschen beobachtet wurden, die meist als Secundärerscheinung in lebenswichtigen Organen, wie Leber, Milz und Nieren gefunden wird, welche Beziehung ein anderer Schüler Krawkow[3]) bestätigt hat und auf die analoge Erkrankung bei anderen Wirbelthieren ausdehnen konnte, musste man zu der Anschauung gelangen, dass der Chondroitinschwefelsäure ein wichtiger Antheil an dem Zustandekommen dieser Erkrankung zukomme. Schmiedeberg sprach die Ansicht aus, dass die Säure in keiner directen Beziehung zum Aufbau des Knorpels stehe, da letzterer nach Entfernung der Säure physikalisch keinerlei Veränderung aufweise, sondern dass er nur die Bildungsstätte und ein Reservoir für diesen Körper darstelle, aus welchem letzterer je nach Bedarf sich als Regulator für die Ernährungsvorgänge in den Organismus ergiesse. Nach Oddi soll auch im gesunden Organismus eine stete Circulation der Chondroitinschwefelsäure stattfinden; dass wir sie in den einzelnen Organen, z. B. der Leber, nicht nachweisen können, liege daran, dass die Säure in den gesunden Organen schnell verbraucht werde; erst unter pathologischen Bedingungen finde eine Anhäufung dieses Körpers in den Organen statt, da das alte Material nicht mehr bewältigt werden könne und

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVIII. S. 355. 1891.
2) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXIII. S. 376. 1894.
3) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XL. S. 195. 1898.

immer neues hinzuströme. Unter diesen physikalischen Stauungsbedingungen trete dann wahrscheinlich die Chondroitinschwefelsäure mit dem Organeiweiss zur festen amyloiden Verbindung zusammen. Also auch hier gilt, wie so häufig, der Grundsatz, dass zwischen physiologischen und pathologischen Vorgängen nur ein quantitativer Unterschied besteht. Hierfür spricht auch, dass Krawkow in den gesunden Wandungen der grossen Blutgefässe, sowie in anderen mit elastischem Bindegewebe versehenen Organen geringe Spuren der amyloiden Substanz nachweisen konnte.

Daher lag der Versuch nahe, durch gesteigerte Zufuhr von Chondroitinschwefelsäure im Organismus künstlich eine amyloide Degeneration hervorzurufen. Bei der enormen Häufigkeit gerade dieser Erkrankung, die wir meist secundär, z. B. in den letzten Stadien der Tuberculose, bei Knochencaries, constitutioneller Syphilis, chronischen Eiterungen, chronischer Malaria, aber auch primär bei allgemein kachectischen Zuständen antreffen, lohnte es sich schon, einen Versuch nach dieser Richtung hin zu unternehmen. Oddi führte ihn im hiesigen Laboratorium als Erster aus, nachdem es ihm gelungen war, in einfacher Weise grössere Mengen Chondroitinschwefelsäure darzustellen. Er ging dabei so vor, dass er Hunden und Kaninchen das Natriumsalz der Säure theils in die Gefässe, theils in den Magen einführte. Die so behandelten Thiere starben auch nach kürzerer Zeit unter den Anzeichen deutlicher Erkrankung. Nach der Section konnte aber trotz aller Sorgfalt weder im Reagensglase noch unter dem Mikroskop eine amyloide Degeneration beobachtet werden, wohl aber in manchen Organen, wie Leber, Muskeln und Nieren, sowie im Harn und im Koth, unveränderte Chondroitinschwefelsäure. Oddi schliesst seine Fütterungsversuche mit folgenden Worten: „Wenn es zunächst nicht gelungen ist, durch Zufuhr von Chondroitinschwefelsäure an Thieren eine deutliche amyloide Degeneration hervorzurufen, so kann das auch daran liegen, dass diese Entartung im gesunden Organismus überhaupt nicht eintritt, sondern dass die Ernährung vorher durch andere Ursachen eine tiefgreifende Störung erfahren haben muss, damit in den Organen und speciell in der Leber durch die Anhäufung der Chondroitinschwefelsäure der Process der Entartung zu Stande kommt.“ — Später hat dann Krawkow nachgewiesen, dass das Amyloid eine Verbindung von Chondroitinschwefelsäure und Eiweissstoffen ist, und zwar nicht locker, salzartig, wie im Knorpel, sondern fest, wie in Estern, gebunden ist. Es erschien nicht unwahrscheinlich, dass diese feste Verbindung — das Amyloid — dann zu Stande

kommt, wenn das Blut bei Erkrankung eine geringe alkalische Beschaffenheit hat und die Chondroitinschwefelsäure weniger leicht zu lösen vermag.

Es musste daher der Versuch gemacht werden, vor der Fütterung mit Chondroitinschwefelsäure durch Darreichung einer sauren Nahrung und freier Säure die Alkalescenz des Blutes herabzusetzen und so den Boden für die Amyloidbildung zu schaffen.

Zu den Versuchen mussten Kaninchen gewählt werden, weil diese Thiere, wie zuerst Walter[1]) gezeigt hat, nach Einführung von Säuren durch Neutralisation des Alkalis im Blute zu Grunde gehen, während bei Fleischfressern eine Neutralisation von Säure im Organismus durch Ammoniak stattfindet, wie ebenfalls Walter nachgewiesen hat, sodass hier die Blutalkalescenz durch Säurezufuhr nicht vermindert werden kann.

Da es hauptsächlich darauf ankam, die Thiere trotz der unvortheilhaften Ernährungsweise recht lange am Leben zu erhalten, musste ich vorsichtiger zu Werke gehen, als Walter und in neuerer Zeit Winterberg[2]) dies gethan haben, die auf einmal so grosse Dosen Säuren gaben, dass nach verhältnissmässig kurzer Zeit der Tod eintrat.

Wie bei jedem neuen Versuch hatte auch ich Anfangs viele Misserfolge, ehe ich zum Ziele gelangte. Dies geschah schliesslich auf folgende Weise:

Die vom Händler bezogenen, kräftigen männlichen Kaninchen wurden zunächst bei gewöhnlicher Pflanzenkost belassen, um sie schneller dem Leben im engen Käfig anzupassen. War dies geschehen, so wurde ein Hungertag eingeschoben und nach diesem den Thieren nach dem Vorgehen von Salkowsky in der Weizenkleie eine ausgesprochen saure Nahrung gegeben. Die nöthige Flüssigkeit wurde entweder in Gestalt von Wasser oder Milch gereicht, letzteres besonders, wenn die Thiere begannen, magerer zu werden, was nach Möglichkeit vermieden werden sollte. Die meisten Thiere gewöhnten sich auffallend schnell an die neue Kost; erst wenn sie bei dieser Ernährungsweise an Gewicht zugenommen hatten, wurde verdünnte Salzsäure in immer steigenden Dosen gegeben und mit der Fütterung mit Chondroitinschwefelsäure erst dann begonnen, wenn die Thiere noch längere Zeit nach Darreichung der Salzsäure gesund blieben.

---

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. VII. S. 148. 1877.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXV. S. 202. 1898.

Wie die nachfolgenden Tabellen zeigen, fand die Fütterung mit Chondroitinschwefelsäure längere Zeit bis zu einem ganzen Monat statt. Nur so war ein eventueller Erfolg zu erwarten. Nach den Versuchen von Oddi kam hier in Folge dessen nur die Einführung per os in Betracht, da beim Einspritzen in die Venen ein vorzeitiger Tod unvermeidlich ist.

Die zur Fütterung nothwendigen Mengen von Chondroitinschwefelsäure stellte ich mir nach den Angaben von Oddi aus über tausend Schweinsnasenknorpeln, die ich aus dem hiesigen Schlachthause bezog, als Natriumsalz dar.

Ueber den Ausfall meiner Fütterungsversuche mögen folgende Tabellen einen Aufschluss geben.

Kaninchen I. wiegt zu Beginn des Versuches 2400 g, man lässt es einige Tage hungern, gewöhnt es dann während 35 Tagen an die saure Nahrung, darauf wird mit der Darreichung freier Salzsäure begonnen. Das Thier wiegt am 35. Tage bereits 2500 g.

Datum	HCl	H_2O	chondroitinschwefelsaures Na	H_2O	Bemerkungen
1. III. 1900	0,24	100	—	—	Harn ist sauer. Gewicht 2500 g.
2. " "	0,32	100	—	—	Frisst schlechter.
3. " "	keine Säure		—	—	
4. " "			—	—	Frisst wieder besser.
5. " "	0,4	50	—	—	Frisst schlechter.
6. " "	keine Säure		—	—	Frisst wieder normal.
7. " "	0,24	50	2,5	50	
8. " "	0,32	50	2,5	50	Minimaler, fester Koth.
9. " "	0,4	50	2,5	50	
10. " "	0,4	50	2,5	50	Gewicht 2280 g.
11. " "	0,4	50	2,5	50	Frisst abwechselnd schlechter u. besser.
12. " "	0,4	50	2,5	50	
13. " "	0,4	50	2,5	50	
14. " "	0,4	50	2,5	50	Starke Stuhlverhaltung.
15. " "	0,4	50	5,0	50	
16. " "	0,4	50	5,0	50	
17. " "	0,4	50	5,0	50	Gewicht 2200 g.
18. " "	0,4	50	5,0	50	
19. " "	0,4	50	5,0	50	
20. " "	0,4	50	5,0	50	
21. " "	0,4	50	5,0	50	
22. " "	0,4	50	5,0	50	
23. " "	0,4	50	5,0	50	
24. " "	0,4	50	5,0	50	
25. " "	—	—	—	—	Gewicht 1850 g.
26. " "	0,4	50	5,0	50	
27. " "	0,4	50	5,0	50	
28. " "	0,4	50	5,0	50	
29. " "	0,4	50	5,0	50	
30. " "	0,4	50	5,0	50	
31. " "	0,4	50	5,0	50	Exitus letalis; Gewicht 1650 g.
	9,92		90,0		

Das Thier starb am 31. März 1900 früh, nachdem es schon mehrere Tage keine Nahrung zu sich genommen hatte. Es sei hier noch kurz erwähnt, was auch für die anderen Thiere gilt, dass die Salzsäure am Vormittage, die Chondroitinschwefelsäure dagegen am Nachmittage gereicht wurde. Durchfall, wie ihn Oddi beschreibt, konnte auch nicht zu Beginn der Darreichung von Chondroitinschwefelsäure beobachtet werden, eher das Gegentheil. Die Fütterung geschah regelmässig mit der Schlundsonde, so dass alle eingeführte Säure auch in Wirksamkeit treten konnte. Im Harn treten grosse Mengen von Glaubersalz auf, die quantitativ berechnet genau der eingeführten Schwefelsäure entsprechen; das angewandte Natriumsalz enthielt, auf Schwefelsäure berechnet, 96,3 Proc. an wirksamer Chondroitinschwefelsäure. Der Koth, der zu wiederholten Malen analysirt wurde, war ganz frei von Schwefelsäure. Er, sowie der Harn enthielten keine unveränderte Chondroitinschwefelsäure. Die im Harn organisch gebundene Schwefelsäure, die erst nach dem Kochen mit concentrirter Salzsäure abgespalten wurde, betrug nur minimale Mengen, wie ich sie auch im normalen Harn beobachten konnte. Der Harn zeigte auch weder vor noch nach dem Kochen mit Salzsäure reducirende Eigenschaften. Die Section wurde unmittelbar nach dem Tode vorgenommen. Das Thier war, wie sich dies auch aus der Gewichtstabelle ersehen lässt, sehr stark abgemagert. Der Magen ist prall mit Nahrung gefüllt. Die Wandungen sind etwas verdickt und getrübt, zahlreiche kleine Ecchymosen, besonders an der Cardia und am Pylorus, der Dünndarm ist mässig mit schleimigen Massen, der Dickdarm durch weiche Kothmassen und Gase stark gefüllt und aufgetrieben. Nekrotische oder nekrotisirende Stellen konnten am Darm nirgends wahrgenommen werden, ebenfalls war die Injection der Blutgefässe nicht anormal. Die Harnblase war etwas hypertrophisch. Die Leber fühlte sich etwas härter an, als normaler Weise, alle übrigen Organe waren normal.

Von den Organen werden Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Herz und Blase herausgenommen, von jedem ein Stück in Alkohol gehärtet und zur mikroskopischen Untersuchung verwendet. Dieselbe fällt sowohl mit der Anilinfarben- als auch mit der Jodreaction bei allen Organen vollkommen negativ aus. Zur Controle werden auch die entsprechenden Organe zweier gesunder Kaninchen untersucht, es zeigt sich kein Unterschied.

Der weitaus grösste Theil der Organe wird dann getrennt auf Chondroitinschwefelsäure und auf amyloide Substanz chemisch untersucht, und benutzte ich zur Isolirung die von Krawkow in seiner

oben citirten Arbeit genau beschriebenen Methoden der Behandlung mit Ammoniakwasser und der künstlichen Verdauung im Brutschrank. Schon nach wenigen Stunden waren alle Organe glatt verdaut, es war keine Amyloidsubstanz zurückgeblieben. Auch die Ammoniakauszüge der einzelnen Organe enthielten keine Spuren von freier Chondroitinschwefelsäure.

Kaninchen II. wiegt bei Beginn 2450 g und wird im Uebrigen genau wie Kaninchen I behandelt. Es wiegt, nachdem es 35 Tage mit saurer Nahrung gefüttert worden ist, bereits 2560 g.

Datum	HCl	H_2O	chondroitinschwefelsaures Na	H_2O	Bemerkungen
1. III. 1900	0,24	100	—	—	Urin neutral, Gewicht 2560 g.
2. " "	0,35	100	—	—	Frisst schlechter.
3. " "	—	—	—	—	
4. " "	—	—	—	—	Frisst wieder besser.
5. " "	0,4	100	—	—	Frisst schlechter, Urin sauer.
6. " "	—	—	—	—	Frisst wieder normal.
7. " "	0,24	50	2,5	50	
8. " "	0,32	50	2,5	50	
9. " "	0,4	50	2,5	50	
10. " "	0,4	50	2,5	50	Gewicht 2410 g.
11. " "	0,4	50	2,5	50	Starke Obstipation.
12. " "	0,4	50	2,5	50	Frisst abwechselnd schlechter u. besser.
13. " "	0,4	50	2,5	50	
14. " "	0,4	50	2,5	50	
15. " "	0,4	50	5,0	50	
16. " "	0,4	50	5,0	50	
17. " "	0,4	50	5,0	50	Gewicht 2320 g.
18. " "	—	—	5,0	50	
19. " "	0,4	50	5,0	50	
20. " "	0,4	50	5,0	50	
21. " "	0,4	50	5,0	50	Durchfall!
22. " "	0,4	50	5,0	50	
23. " "	0,4	50	5,0	50	
24. " "	0,4	50	5,0	50	
25. " "	—	—	—	—	Exitus letalis. Gewicht 2060 g.
	7,55		69,0		

Der Tod erfolgte auch hier, nach längerer Nahrungsverweigerung unter starker Abmagerung, unter den Anzeichen der typischen, von Walter genauer beschriebenen Säurevergiftung. Die Section ergab dieselben Resultate, wie beim ersten Thier. Die mikroskopische und die chemische Untersuchung der einzelnen, oben angeführten Organe fiel auch hier vollkommen negativ aus.

Kaninchen III. wiegt zu Beginn, am 10. August 1900, 2280 g wird dann während zweier Monate erst an die saure Nahrung, dann auch an freie Salzsäure gewöhnt. Es wiegt zu Beginn der Fütterung mit Chondroitinschwefelsäure, am 30. October 1900, 2400 g.

Datum	HCl	H_2O	chondroitinschwefelsaures Na	H_2O	Bemerkungen
30. X. 1900	—	—	5,0	50	Durchfall! Frisst schlecht.
31. " "	0,24	50	5,0	50	Zustand besser.
1. XI. "	—	—	—	—	
2. " "	0,24	50	5,0	50	Urin sauer.
3. " "	0,24	50	5,0	50	
4. " "	—	—	—	—	
5. " "	0,24	50	5,0	50	
6. " "	0,24	50	5,0	50	
7. " "	0,24	50	5,0	50	
8. " "	0,24	50	5,0	50	
9. " "	0,24	50	5,0	50	
10. " "	0,24	50	5,0	50	Gewicht 2375 g.
11. " "	0,24	50	5,0	50	Frisst schlechter.
12. " "	—	—	5,0	50	
13. " "	—	—	5,0	50	Frisst wieder besser.
14. " "	—	—	5,0	50	
15. " "	0,24	50	5,0	50	
16. " "	0,24	50	5,0	50	Gewicht 2420 g.
17. " "	0,24	50	5,0	50	
18. " "	—	—	5,0	50	
19. " "	0,24	50	5,0	50	
20. " "	0,24	50	5,0	50	Starker Durchfall.
21. " "	—	—	5,0	50	
22. " "	—	—	5,0	50	
23. " "	—	—	5,0	50	
24. " "	0,4	50	5,0	50	Gewicht 2305 g.
25. " "	—	—	5,0	50	Starker Durchfall!
26. " "	0,4	50	5,0	50	Frisst nur noch etwas Milch.
27. " "	0,4	50	5,0	50	
28. " "	0,4	50	5,0	50	Sitzt zusammengekauert da.
29. " "	0,48	50	5,0	50	Anzeichen von Dispnoë.
30. " "	0,48	50	5,0	50	Gewicht 1800.
1. XII.	—	—	—	—	Exitus letalis.
	6,16		150,0		

Auch dieses Thier endet unter den Anzeichen der Säurevergiftung. Bei der Section zeigen sich alle Organe sehr mürbe und leicht zerreisslich. Im Magen- und Darminhalt keine unveränderte Chondroitinschwefelsäure. Die Befunde bei der Section sind dieselben, wie bei den anderen Thieren, mikroskopische und chemische Untersuchung verlaufen ebenfalls negativ.

Kaninchen IV. wiegt zu Beginn, am 10. November 1900, 2100 g, nach acht Tagen unter dem sauren Futter, an das es sich schnell gewöhnt, 2335 g; nach weiteren acht Tagen 2340 g, am 3. December 1900 dagegen nur 2260 g. An diesem Tage beginnt die Fütterung mit freier Salzsäure:

Datum	HCl	H_2O	chondroitinschwefelsaures Na	H_2O	Bemerkungen
3. XII. 1900	0,06	50	—	—	Frisst fortgesetzt gut.
4. " "	0,08	50	—	—	
5. " "	0,12	50	—	—	
6. " "	0,12	50	—	—	
7. " "	0,18	50	—	—	Frisst etwas schlechter.
8. " "	0,18	50	—	—	Frisst wieder besser.
9. " "	0,18	50	—	—	Gewicht 2310.
10. " "	0,24	50	—	—	
11. " "	0,3	50	—	—	
12. " "	0,3	50	—	—	
13. " "	0,3	50	—	—	
14. " "	0,3	50	—	—	Frisst schlechter.
15. " "	0,3	50	—	—	Gewicht 2150.
16. " "	0,3	50	—	—	
17. " "	0,3	50	—	—	Frisst wieder normal.
18. " "	0,34	50	—	—	
19. " "	—	—	5,0	50	Gewicht 2025.
	3,60		5,0		

Das Thier wird am 19. December 1 1/2 Stunden nach Eingeben der Chondroitinschwefelsäure durch Verbluten getötet. Im Mageninhalt konnten noch grössere Mengen unveränderter Chondroitinschwefelsäure nachgewiesen werden, im Darminhalte dagegen nicht. Die chemische und die mikroskopische Methode fielen auch hier vollkommen negativ aus.

Fassen wir nun die Resultate kurz zusammen, die wir aus obigen Fütterungsversuchen erhalten haben, so zeigen sie uns, dass unsere Voraussetzung, die Thiere durch Darreichung einer anormalen Kost und freier Säure wesentlich in ihrer Constitution zu schwächen, vollkommen eingetreten ist. Dies können wir aus dem ganzen Verhalten der Thiere, der verminderten Fresslust und vor allen Dingen aus der in allen Fällen zu beobachtenden rapiden Abnahme des Körpergewichtes schliessen. Wie gewaltig die Störung ist, wenn die saure Nahrung und die freie Säure zu gleicher Zeit gegeben werden, konnte ich bei einigen Versuchen feststellen, die ich zu Beginn meiner Arbeit anstellte. Die Thiere gingen zu Grunde, ehe mit der Fütterung mit Chondroitinschwefelsäure begonnen worden war. Schon die saure Nahrung allein genügt, die Thiere zu schwächen, doch gewöhnen sie sich bald an dieselbe, wohl indem die im Organismus vorhandenen Alkalivorräthe herangezogen werden, die überschüssige Säure der Nahrung zu neutralisiren. Dies lässt sich aus der bei längerer Fütterung eintretenden Gewichtszunahme schliessen. Bei der ersten, auch noch so klein bemessenen Gabe freier Salzsäure treten aber sofort wieder neue Störungen ein, die

aber auch nach einiger Zeit wenigstens zum Theil überwunden werden.

Auffällig ist, dass nach der Darreichung der Chondroitinschwefelsäure, abgesehen von gelegentlichen Durchfällen, keine nennenswerthen neuen Symptome auftreten, die Thiere gehen vielmehr unter den Anzeichen typischer Säurevergiftung langsam aber sicher ihrem Ende entgegen.

Den Vorwurf, den man vielleicht den Oddi'schen Fütterungsversuchen machen könnte, dass nämlich die Fütterung nicht lange genug angedauert hätte, wird man wohl im vorliegenden Falle nicht erheben können, da die Thiere einen ganzen Monat und noch länger gefüttert und nicht unbeträchtliche Mengen Chondroitinschwefelsäure — 69, 90 und 150 g — zugeführt wurden.

Der Tod der Thiere tritt aber nicht — wie die Sectionen übereinstimmend zeigen — in Folge von amyloider Entartung, sondern lediglich in Folge von Säurevergiftung ein, wie schon aus der Todesart geschlossen werden musste und wie noch weiter unten eingehend dargethan werden wird. Ausser der Salzsäure kommen noch die nicht unbeträchtlichen Mengen Schwefelsäure mit in Betracht, die mit der Chondroitinschwefelsäure dem Organismus zugeführt wurden. Diese beträgt z. B. beim Kaninchen III nicht weniger als 23,4 g.

Es fragte sich aber bei dem durchaus negativen Resultat vorstehender Fütterungsversuche, ob nicht ein grosser Theil der Chondroïtinschwefelsäure schon im Magen, resp. im Darm zersetzt würde, und in Folge dessen die Blutbahn gar nicht erreicht. Zur Entscheidung dieser Frage stellte ich folgende 3 Versuche an:

Versuch I. 5 g des reinen Natriumsalzes der Chondroitinschwefelsäure wurden in 45 ccm Wasser gelöst, mit 50 ccm frisch bereiteten Magensaftes vom Schwein und 25 ccm 0,3 procent. Salzsäure innig gemischt und auf dem Wasserbade auf 40° angewärmt. In 5 gleiche Theile getheilt, wurde dieses Gemisch im Brutschrank bei 37° belassen, und je ein Theil nach 2, 4, 6, 8 und 10 Stunden herausgenommen. In allen Fällen konnte unveränderte Chondroitinschwefelsäure nachgewiesen werden durch die Reduction des mit Alkohol gefällten Niederschlages, die aber erst eintrat, nachdem derselbe längere Zeit mit Salzsäure gekocht war, während vorher und in dem alkoholischen Filtrat keinerlei Reduction beobachtet werden konnte, mithin lag hier die typische Chondroitinreaction vor.

Versuch II. 10 g des Natriumsalzes werden in 90 ccm Wasser gelöst, mit 120 ccm frischen Magensaftes und 30 ccm verdünnter Verdauungssalzsäure innig gemischt und genau so, wie im obigen Falle behandelt. Diesmal wird das Gemenge in 10 gleiche Theile getheilt und

je einer derselben nach 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 3 1/2, 4, 4 1/2 und 5 Stunden aus dem Brutschrank genommen. Auch hier in allen 10 Fällen nur Reduction nach längerem Kochen mit Salzsäure.

Versuch III. Die Mengenverhältnisse und die Zeit der Einwirkung sind genau so, wie in Versuch II, nur wird die Verdauung diesmal mit frisch bereitetem Pankreasextract in schwach alkalischer Lösung vorgenommen. In allen 10 Fällen ist auch hier das Resultat dasselbe, wie im vorigen Versuch.

Die obigen 3 Versuche zeigen, dass das Chondroitin weder durch den Magensaft, wie dies auch der Versuch am Kaninchen IV beweist, noch durch den Pankreassaft in erheblichem Maasse zerlegt wird, sonst hätte die Reduction schon vor dem Kochen des alkoholischen Niederschlages und eventuell auch schon im alkoholischen Filtrat eintreten müssen.

Die Zerstörung des Chondroitins muss demnach in einem anderen Organ, vielleicht in der Leber, vor sich gehen.

Bei den oben angestellten Fütterungsversuchen war es erstaunlich, eine wie grosse Menge Säuren die Kaninchen vertrugen, ehe sie zu Grunde gingen. Wie schon oben angedeutet, kamen ja zu der dargereichten freien Salzsäure noch nicht unbeträchtliche Mengen Schwefelsäure aus der Chondroitinschwefelsäure, sowie bedeutende Mengen Phosphorsäure aus der dargebotenen sauren Nahrung.

Daher lag die Vermuthung nahe, dass auch bei den Pflanzenfressern, vorausgesetzt, dass man ihnen die Säuren in vorsichtig steigender Dosirung verabreicht, eine Gewöhnung durch vermehrte Ammoniakbildung eintritt, wie eine solche zuerst von Walter für die Fleischfresser nachgewiesen werden konnte. Allerdings lagen schon Versuche in dieser Richtung vor, welche von Walter (l. c.), Pohl und Münzer[1]) sowie von Winterberg[2]) herrühren. Das Resultat der beiden ersteren Arbeiten war ein vollkommen negatives, während letzterer nachweisen konnte, dass auch beim Kaninchen eine allerdings nur geringe Steigerung des Ammoniakgehaltes im Harn stattfindet, die aber bei Weitem nicht hinreicht, die eingeführten Säuremengen zu neutralisiren und auf diese Weise unschädlich zu machen. Es müssen vielmehr, wie ebenfalls Walter zuerst nachwies, zur Erreichung dieses Zweckes die Blutalkalien herangezogen werden.

Die von obengenannten Autoren angestellten Versuche hatten

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII. S. 28. 1900.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXV. S. 202. 1898.

aber trotz aller verwendeten Sorgfalt das Missliche, dass die auf einmal gereichten Säuremengen die letale Dosis — 0,9 g pro kg Kaninchen — meist erreichen, gelegentlich sogar überschritten, so dass der Tod schon sehr bald eintreten musste. Bei derartiger Versuchsanordnung kann man natürlich von einer Gewöhnung nicht reden. Nicht durch solche Gewalteingriffe, sondern nur durch vorsichtig gesteigerte Dosirung der zugeführten Säuremengen kann diese sehr wichtige Frage gelöst werden. In dieser Absicht wurden die im folgenden beschriebenen Versuche unternommen.

Zunächst in aller Kürze Einiges über die Art, in welcher im Allgemeinen die Versuche unternommen wurden. Die Kaninchen sassen in einem kühlen und luftigen Kellerraum in leidlich geräumigen Blechkäfigen, die zur Trennung von Harn und Koth mit einer engmaschigen Drahteinlage versehen waren. Die Käfige wurden täglich gereinigt, dann ausgescheuert und zum Schluss mehrmals mit einer verdünnten Carbolsäurelösung nachgespült. Durch ein in der Mitte befindliches, mit Schutzvorrichtung versehenes Abflussrohr gelangte der Harn in ein darunter befindliches Gefäss aus glasirtem Thon, das ebenfalls täglich mit siedendem Wasser ausgebrüht wurde. Zur Conservirung des 24stündigen Harns wurden einige Tropfen Chloroform benutzt. Täglich einmal, kurz vor Verarbeitung des Harns von einem Tage, wurde dem Thier die Blase ausgedrückt, sie war meist leer. Nur selten wurde, um die Thiere, die möglichst lange leben bleiben sollten, zu schonen, zum Katheter gegriffen, nur wenn gar kein Harn in 24 Stunden vorlag, oder wenn derselbe zur Controle auf seine Reaction geprüft wurde.

Zur Bestimmung des Ammoniaks wurde nicht die sonst bei Medicinern übliche Methode benutzt, bei der das Ammoniak in Gegenwart der stickstoffhaltigen organischen Substanz vorgenommen wird, die trotz grösster Vorsicht leicht zu Fehlern Anlass geben kann, sondern ich entschied mich für die von Schmiedeberg ausgearbeitete Methode, deren sich schon Walter bei seinen analogen Versuchen im hiesigen Laboratiorium bedient hatte, und die in seiner oben citirten Arbeit genauer beschrieben ist. Sie beruht im Wesentlichen darauf, dass das Ammoniak zusammen mit eventuell vorhandenem Kalium als Platindoppelsalz zunächst gänzlich von der organischen Substanz getrennt und dann für sich allein bestimmt wird. Es liegt auf der Hand, dass hierbei viel weniger Fehler entstehen können.

Nach diesen einleitenden Worten möchte ich erst noch, ehe ich auf die Versuche selbst zu sprechen komme, einige Daten über den

Ammoniakgehalt im Harne normaler Kaninchen geben, deren ich fünf untersuchte, da die in der Litteratur angegeben Daten nicht völlig übereinstimmend waren. Der Harn wurde von jedem der fünf Thiere an drei oder vier aufeinander folgenden Tagen in je 2 Doppelanalysen untersucht.

		NH_3-Gehalt	Mittel:	Allgemeines Mittel
Thier I.	Harn 1:	0,02197 0,02397	0,02297	
	Harn 2:	0,01933 0,0221	0,02072	
	Harn 3:	0,0221 0,02486	0,02348	
Thier II.	Harn 1:	0,01785 0,02295	0,02040	
	Harn 2:	0,02108 0,02239	0,02174	
	Harn 3:	0,02405 0,02539	0,02472	
Thier III.	Harn 1:	0,02512 0,02672	0,02592	
	Harn 2:	0,01807 0,01933	0,01870	
	Harn 3:	0,02569 0,02633	0,02601	0,01993
	Harn 4:	0,01510 0,01618	0,01564	
Thier IV.	Harn 1:	0,01994 0,02138	0,02066	
	Harn 2:	0,01233 0,01479	0,01356	
	Harn 3:	0,01721 0,02103	0,01913	
Thier V.	Harn 1:	0,01006 0,01037	0,01022	
	Harn 2:	0,01380 0,01454	0,01417	
	Harn 3:	0,01874 0,02291	0,02083	

Aus dieser Tabelle kann man die interessante Thatsache entnehmen, dass schon im normalen Kaninchenharn von 24 Stunden individuelle Schwankungen des Ammoniakgehaltes von 0,01022 bis 0,02601 g vorkommen.

Kaninchen V wog vor Beginn des Versuches 2820 g. Es wird vom 3. September bis zum 15. October 1901 an die saure Nahrung gewöhnt. Es wiegt am 10. September: 2775 g; am 30. September: 2865 g; am 15. October: 3025 g, mit welchem Tage die Untersuchungen begonnen werden:

Datum	HCl	H_2O	24 stünd. Harn	Reaction	Spec. Gew.	NH_3	Mittel	Bemerkungen
16. X.	—	—	180	s.	1015	0,02498 0,02523	} 0,02511	Gewicht 3025 g.
17. "	—	—	200	"	1013	0,02906 0,03044	} 0,02975	
18. "	—	—	300	"	1013	0,02627 0,02768	} 0,02698	
19. "	—	—	170	"	1014	0,01989 0,02041	} 0,02015	Harn direct mit dem Katheter gewonnen, ist stark sauer.
21. "	0,1935	100	330	"	1009	0,02301 0,02467	} 0,02384	Gewicht 3100 g.
22. "	0,3870	200	275	"	1011	0,01376 0,01430	} 0,01403	Die Säure wird in 2 Dosen Vor- und Nachmittags gegeben.
23. "	0,5805	200	375	"	1009	0,02288 0,02334	} 0,02311	Fällung des Pt-doppelsalzes erst nach einiger Zeit.
24. "	0,774	200	370	"	1009	0,02147 0,02257	} 0,02015	Thier verhält sich ruhiger, frisst aber normal.
25. "	0,9675	200	260	"	1007	—	—	Frisst weniger gut; Harn ist mit Milch verunreinigt.
26. "	0,5805	100	195	"	1009	0,02489 0,02649	} 0,02569	Frisst schlecht, Albumen im Harn.
27. "	—	100	125	"	1014	0,02232 0,02337	} 0,02284	Frisst wieder besser. A.!
28. "	0,5805	100	270	"	1018	—	—	Gewicht 2835 g, frisst schlecht. A.! Harn verunreinigt.
29. "	0,5805	100	270	"	1013	—	—	Frisst nur Milch. A.! Harn verunreinigt.
30. "	0,5805	100	110	"	1018	0,004603 0,004747	} 0,00468	Frisst fortgesetzt schlecht. A.!
31. "	—	100	210	"	1014	0,00694 0,00768	} 0,00731	A.!
1. XI.	—	—	160	"	1024	0,01184 0,01260	} 0,01224	Frisst wieder besser. A.!
2. "	—	—	55	"	1032	—	—	
3. "	—	—	—	—	—	—	—	
4. "	—	100	—	—	—	—	—	Gewicht 2455 g. A.!
5. "	—	100	—	—	—	—	—	
6. "	0,1935	100	—	—	—	—	—	Frisst schlechter.
7. "	—	100	135	n.	1018	0,01784 0,01888	} 0,01836	Erhält 1 g $NaHCO_3$: 100 Wasser. A.! Frisst sofort auffallend besser.
8. "	—	100	75	"	1030	0,01796 0,01850	} 0,01823	1 g $NaHCO_3$: 100 H_2O, wird viel lebhafter. A.!
9. "	—	—	125	a.	1033	0,02010 0,02134	} 0,02072	
10. "	—	100	210	"	1034	0,01618 0,01774	} 0,01696	Erhält 1 g $NaHCO_3$: 100 H_2O. A.! Gewicht 2500.
	6,418 g							

Das Thier erhält vom 12. ab keine Säure und auch keine Alkalien mehr, es zeigt am 14. noch viel Eiweiss und frisst schlecht; am 18. wiegt es 2490 g und wird gegen Abend recht mobil, hört auf Anruf und schaut zum geöffneten Käfig heraus, während es bis

dahin in einer Ecke zusammengekauert sass. Der Harn ist wieder sauer und enthält immer noch Spuren Eiweiss, dasselbe ist aber am 25. ganz verschwunden. Seit dem 18. ist die Fresslust wieder normal. Es wiegt am 25. November 2420 g und wird an diesem Tage durch Verbluten getödtet. Die Section ist ohne besonderen Befund, nur die Nieren, die mikroskopisch untersucht werden sollen, sind auffallend klein.

Kaninchen VI wiegt bei Beginn, am 3. September 1901: 2900 g; am 10. September: 3035 g; am 30. September: 2600 g; am 15. October: 2770 g und wird in der ganzen Zeit genau so behandelt wie Kaninchen V, erhält aber vom 26. October ab Wasser statt Milch.

Datum	HCl	H_2O	24 stünd. Harn	Reaction	Spec. Gew.	NH_3	Mittel	Bemerkungen
16. X.	—	—	140	s.	1025	0,02208 0,02382	0,02295	Gewicht 2770 g.
17. „	—	—	330	„	1010	0,020997 0,022115	0,20156	
18. „	—	—	150	„	1015	0,019879 0,020139	0,02009	
19. „	—	—	130	„	1020	0,016451 0,018045	0,01725	Harn direct aus der Blase genommen, ist stark sauer.
21. „	0,1935	100	240	„	1018	—	—	Harn ist mit Milch verunreinigt.
22. „	0,1935	100	300	„	1011	0,01714 0,01856	0,01785	Gewicht 3060 g.
23. „	0,3870	100	350	„	1014	0,02189 0,02275	0,02231	Ist mobiler als Kaninchen V.
24. „	0,3870	100	200	„	1014	0,01004 0,01291	0,01148	Frisst fortgesetzt gut.
25. „	0,5805	100	305	„	1010	—	—	Harn ist verunreinigt.
26. „	0,5805	100	260	„	1007	0,01219 0,01445	0,01332	Erhält H_2O statt Milch. Frisst fortgesetzt gut.
27. „	0,774	200	165	„	1014	0,02979 0,03331	0,03156	Salzsäure in 2 Dosen gereicht.
28. „	0,9675	200	280	„	1011	0,03109 0,03317	0,03213	Gewicht 2800 g.
29. „	0,9675	300	355	„	1008	0,03097 0,03239	0,03168	Flüssigkeit in 3 Raten.
30. „	1,1610	—	320	„	1009	0,01514 0,01614	0,01564	Beginnt schlecht zu fressen. A.!
31. „	—	200	230	„	1011	0,008179 0,009417	0,00880	Albumen in grösseren Mengen. Gewicht 2250 g.
	7,1920							

Das Thier zeigt am 1. December Mittags grosse Schwäche und Athemnoth und geht nach 15 Minuten trotz Aetherinjection unter den typischen Anzeichen der Säurevergiftung zu Grunde, lässt kurz vor dem Tode noch 30 ccm klaren, goldgelben sauren Harn, der sich aber in wenigen Augenblicken stark trübt und grosse Mengen

Eiweiss enthält. Bei der Section findet sich der Magen prall mit Nahrung gefüllt, die Wandungen sind verdickt und mit zahlreichen kleinen Ecchymosen bedeckt; der Darm zeigt keine Anomalieen, keinen Durchfall, am Ende des Darmes feste Kothballen. Alle Organe sehr mürbe und leicht zerreissbar. Die Nieren werden mikroskopisch untersucht, ebenso die Leber.

Kaninchen VII wiegt zu Beginn, am 21. October 1901: 3060 g

Datum	HCl	H_2O	24stdg. Harn	Reaction	Spec. Gew.	NH_3	Mittel	Bemerkungen
21. X 1901	—	—	185	a.	1032	0,018014 0,019284	0,018649	Pflanzennahrung. Harn ist sehr concentrirt. Gewicht 3060 g.
22. " "	—	100	290	"	1029	0,01233 0,01479	0,01356	
23. " "	—	"	450	"	1020	0,01721 0,02103	0,01913	
24. " "	—	"	225	"	1014	0,01262 0,01340	0,01301	Hungertag.
25. " "	—	"	325	n.	1015	—	—	Beginn der sauren Nahrung. Harn verunreinigt.
26. " "	—	"	160	"	1012	0,01904 0,02040	0,01972	
27. " "	—	"	290	"	1011	0,02186 0,02276	0,02231	
28. " "	0,1935	"	210	s.	1011	0,01642 0,01749	0,01696	Frisst fortgesetzt gut. Gewicht 2920 g.
29. " "	0,1935	"	225	"	1012	0,01262 0,01415	0,01339	
30. " "	0,387	"	250	"	1014	0,0095 0,01175	0,01063	
31. " "	0,387	"	160	"	1014	0,00685 0,00879	0,00782	
1. XI	0,387	"	225	"	1014	0,02104 0,02257	0,021805	
2. "	0,387	"	165	"	1027	—	—	Harn verunreinigt.
3. "	—	—	—	—	—	—	—	
4. "	0,387	100	120	s.	1021	—	—	Gewicht 3037 g.
5. "	0,5805	"	—	—	—	—	—	Kein A im Harn.
6. "	0,5805	"	—	—	—	—	—	Frisst fortgesetzt normal.
	3,483 g							

Beim Einspritzen mit der Sonde am 16. geht die Flüssigkeit aus Versehen in die rechte Lunge. Der Tod tritt momentan ein. Die Section ergab nichts Anormales, auch nicht im Magen. Die Nieren und die Leber werden mikroskopisch untersucht.

Kaninchen VIII wiegt zu Beginn 3020 g und wird im Uebrigen genau so behandelt wie Kaninchen VII, nur erhält es vom 26. October ab Wasser, statt Milch zur Weizenkleie:

Datum	HCl	H_2O	24stdg. Harn	Reaction	Spec. Gew.	NH_3	Mittel	Bemerkungen
21. X 1901	—	—	185	a.	1042	0,01006 0,01097	0,01022	Pflanzenkost. Harn ist sehr concentrirt. Gewicht 3020 g.
22. " "	—	100	290	"	1025	0,01380 0,01454	0,014174	
23. " "	—	"	490	"	1021	0,01874 0,02291	0,02083	
24. " "	—	"	240	"	1018	0,01530 0,01734	0,01632	Hungertag.
25. " "	—	"	250	"	1016	—	—	Beginn der sauren Nahrung (Weizenkleie und Milch).
26. " "	—	"	Kein Harn, auch nicht mit Katheter.					Erhält H_2O statt Milch.
27. " "	—	150	225	n.	1017	0,02601 0,02817	0,02709	Wasser in 2 Dosen.
28. " "	0,1935	200	—	—	—	—	—	Gewicht 2760 g.
29. " "	0,1935	300	425	s.	1011	0,02586 0,02674	0,02630	Wasser in 3 Dosen.
30. " "	0,3870	200	320	"	1006	0,01305 0,01431	0,01368	
31. " "	0,3870	"	255	"	1010	0,01085 0,01175	0,011275	
1. XI	0,3870	"	250	"	1013	0,02869 0,02981	0,02925	
2. "	0,3870	100	60	"	1012	—	—	Harn ist verunreinigt. Frisst schlechter.
3. "	—	—	—	—	—	—	—	Gewicht 2530 g.
4. "	0,3870	150	—	s.	—	—	—	Zeigt Mittags heftigen Durchfall.
5. "	—	100	—	"	—	—	—	Am 4. und 5. je 1 g Tannalborin: 50 H_2O.
6. "	0,3870	"	—	—	—	—	—	Vollständige Besserung. Frisst besser.
7. "	0,3870	150	—	s.	—	—	—	Frisst wieder normal.
8. "	0,5805	200	160	"	1014	—	—	Harn enthält Spuren A.
9. "	0,5805	"	150	"	1017	—	—	Harn enthält viel A.
10. "	—	—	—	—	—	—	—	Frisst aber fortgesetzt gut.
11. "	0,5805	200	250	s.	1011	—	—	
12. "	0,774	"	—	—	—	—	—	
13. "	0,774	"	—	—	—	—	—	Viel A.
14. "	0,774	"	270	s.	1014	—	—	
15. "	0,774	"	—	—	—	—	—	Deutliche Krankheitssymptome.
16. "	—	—	—	—	—	—	—	Exitus letalis.
	8,0335 g							

Das Thier zeigt am 15. November Morgens deutliche Krankheitssymptome, frisst nicht und sitzt zusammengekauert da, hat Athembeschwerden. Am 16. Morgens wird es noch in derselben Stellung verharrend todt aufgefunden. Die Section ergiebt starke Abmagerung, Magen prall mit Nahrung gefüllt, Magenwandungen verdickt, zahlreiche kleine Ecchymosen, entzündliche Röthung in der Gegend der Cardia und des Pylorus. Im Darm keine Ano-

malien; die Nierenkapsel lässt sich nur schwer loslösen, nicht ohne Theile der sehr brüchigen Niere mitzunehmen. Die Nieren zeigen üblen Geruch, sie werden sammt den Lungen mikroskopisch untersucht. Alle Organe wieder sehr mürbe und leicht zerreisslich. Sonst keine Anomalien.

Aus den obigen 4 Versuchen sieht man, dass bei der Zufuhr von Säuren in langsam steigender Dosis der Ammoniakgehalt des Harns sich nicht mehr ändert, als dies schon bei dem normalen Kaninchenharn beobachtet werden konnte. Schon der Umstand, dass zwei Thiere volle sechs Wochen lang eine ausgesprochen saure Nahrung zu sich nehmen konnten, ohne dass sich der Ammoniakgehalt änderte, deutete an, dass eine Gewöhnung der Kaninchen im Sinne der Fleischfresser nicht eintritt, eine Vermuthung, die durch die nun folgende Fütterung mit freier Salzsäure vollkommen bestätigt wurde.

Im Folgenden möchte ich einen kurzen Ueberblick über die mit der sauren Nahrung eingeführten Säuren und Alkalien geben.

Die Zahlen für die Milch entnahm ich dem Lehrbuch von Bunge, über die Weizenkleie dagegen fand ich verschiedene, nicht übereinstimmende Resultate, sodass ich es vorzog, die von mir zur Fütterung benutzte Kleie einer eigenen Analyse zu unterwerfen. Für dieselbe erhielt ich folgende Werthe:

Gesammtasche: 6,05 Proc.

Davon	K_2O und Na_2O:	2,5	Proc.
	CaO:	0,19	"
	P_2O_5:	1,19	"
	SO_3:	2,17	"
		6,05	Proc.

Die Thiere erhielten nun täglich 250 g Milch und 40 g von obiger Weizenkleie. Es soll nun der in dieser 24stündigen Nahrung enthaltene Vorrath an Alkalien (berechnet auf Na_2O) und an Säuren (berechnet auf Cl) festgestellt werden.

250 g Milch enthalten:

a) an Alkalien:	0,195	K_2O =	0,1290	Na_2O
	0,0575	Na_2O =	0,0575	"
	0,0825	CaO =	0,0914	"
	0,015	MgO =	0,0233	"
			0,3012	Na_2O
b) an Säuren:	0,1175	P_2O_5 =	0,05875	Cl
	0,11	Cl =	0,11	"
			0,16875	Cl

40 g Weizenkleie enthalten:

a) an Alkalien: 0,076 CaO = 0,084 Na_2O
1,0 Na_2O = 1,0 „
1,084 Na_2O

b) an Säuren: 0,476 P_2O_5 = 0,238 Cl
0,868 SO_3 = 0,770 „
1,008 Cl

Mithin werden in 24 Stunden durch die Nahrung dem Thiere zugeführt:

a) an Alkalien:
0,3012 Na_2O
+ 1,084 „
1,3852 g Na_2O

b) an Säuren:
0,1688 Cl
+ 1,008 „
1,1768 g Cl

Zur Neutralisation von 1,1768 g Cl reichen aber 1,028 g Na_2O aus, mithin findet sich bei dieser Ernährungsweise ein Alkaliüberschuss von 0,357 g Na_2O, welcher hinreicht, 0,408 g Cl unschädlich zu machen.

Diese Zahlen geben uns besser als alle Worte eine Erklärung dafür, warum die Thiere eine geraume Zeit hindurch der Zufuhr von Säuren trotzen. Neben diesem Alkaliüberschuss haben die Thiere aber noch im eigenen Organismus ein Depôt von Alkalien, der ebenfalls zur Neutralisation herangezogen wird und wahrscheinlich hauptsächlich aus Kalisalzen besteht. Einen Maassstab hierfür hat man in den Fällungen der Platindoppelsalze, von denen, wie bekannt, das Ammoniumsalz nicht so schwer löslich ist als das entsprechende Kaliumsalz.

Füttert man ein Thier, wie dies bei VII und VIII geschehen ist, erst mit Pflanzenkost, so fällt aus dem entsprechenden Harn mit Platinchlorid sofort ein intensiver Niederschlag, der zum grössten Theil aus Kaliumdoppelsalz besteht. Geht man dann zum sauren Futter und schliesslich zur freien Säure über, so wird der Niederschlag immer geringer und fällt nach 3 bis 4 Tagen, je nach der gereichten Säuremenge (vergl. Thier V und VI) selbst nach Hinzufügen von Alkohol-Aether erst nach längerem Stehen im Eisschrank aus. Plötzlich aber erscheint schon nach kurzer Zeit ein neuer intensiver Niederschlag, es muss sich also im Organismus eine neue Kaliumquelle erschlossen haben, die wir wohl mit Recht im Blute des Thieres suchen können.

Ist auch diese Alkaliquelle erschöpft, so geht das Thier durch Säurevergiftung zu Grunde. Die Tabellen zeigen deutlich, besonders bei Thier VI, dass gegen das Ende hin neben den fixen Alkalien auch der Ammoniakgehalt nachlässt.

Von vornherein liess sich annehmen, dass bei Darreichung von Wasser statt Milch neben der Weizenkleie die Widerstandsfähigkeit der Thiere etwas schneller gebrochen würde. Die Berechnung bestätigt diese Annahme. Bei Darreichung von nur 40 g Weizenkleie beträgt der Alkaliüberschuss nur 0,2034 g Na_2O, die genügen, um 0,233 g Cl unschädlich zu machen, während wir bei gleichzeitiger Milchfütterung einen Alkaliüberschuss von 0,357 g Na_2O in 24 Stunden zu verzeichnen haben. Der Unterschied ist also nicht sehr bedeutend, dies spricht sich auch in unseren Versuchen aus, denn wir sehen die ohne Milch ernährten Thiere nicht wesentlich schneller erliegen als diejenigen, denen Milch zugeführt wurde.

Einen weiteren Beweis für das Kranksein der Thiere finden wir in dem Auftreten von Eiweiss im Harn, sobald die verfütterte Säure eine bestimmte Grenze überschritten hat. Es muss in dem Augenblick auftreten, wo der Alkaliüberschuss im Organismus erschöpft ist. Die nunmehr freie Säure schädigt die Nierenepithelien und beraubt sie ihrer unter physiologischen Verhältnissen bestehenden Fähigkeit, das Eiweiss dem Organismus zu erhalten.

Mikroskopisch unterschieden sich die vorher in Alkohol gehärteten Nieren der 4 Versuchsthiere weder von einander, noch von Controlpräparaten zweier gesunder Kaninchen. Leider wurde vergessen, die Nieren im frischen Zustande auf fettige Degeneration oder deren Vorstufe, der albuminoiden Trübung, zu untersuchen. Trotzdem aber können wir wohl annehmen, dass in den vorliegenden Fällen nicht nur eine rein functionelle Albuminurie bestanden hat, sondern dass die directe Todesursache der Thiere eine acute parenchymatöse Nephritis gewesen ist, zu der sich dann noch die Beschwerden von Seiten des Respirationstractus, bedingt durch die Neutralisation des Blutes, hinzugesellt haben.

Kaninchen VIII zeigte nach dem mikroskopischen Befunde eine ausgesprochene acute Bronchopneumonie, während in der Leber vom Kaninchen VII, das merkwürdigerweise der Säure am besten trotzte, eine Unmenge kleiner, bereits in Verkäsung begriffener Tuberkel gefunden wurde, deren Diagnose noch durch mehrere Riesenzellen erhärtet wurden, die an der Uebergangsstelle zum gesunden Gewebe deutlich zu erkennen waren.

Neben dem Auftreten des Eiweisses spricht auch das ganze Verhalten der Thiere, besonders gegen Ende der Fütterung, für eine deutliche Erkrankung des gesammten Organismus. Diesen Zweck wollten wir ja gerade bei den Anfangs beschriebenen Fütterungsversuchen mit Chondroitinschwefelsäure erreichen.

Die vorübergehende Besserung der Thiere bei Aussetzen der Fütterung mit freier Salzsäure, sowie der fast momentane Uebergang zu den normalen Verhältnissen nach Darreichung entsprechender Mengen Alkali (vgl. Thier V) zeigen uns deutlich, dass wir in der dargereichten Säure das krankheiterregende Moment zu suchen haben.

Wie gross die Durchsäuerung des Organismus nach längerer Zufuhr von freier Säure ist, erhellt aus dem Umstande, dass der Harn erst am 3. Tage nach Darreichung grosser Mengen von Alkali wieder deutlich alkalische Reaction annimmt. Dass aber trotz des Alkali der Organismus doch schon zu lange dem schädigenden Einfluss der Säure ausgesetzt gewesen ist, sehen wir daran, dass Kaninchen V trotz sorgsamster Pflege nicht einmal auf Gewichtsconstanz gehalten werden kann.

Auch die Morschheit der Organe, die bei allen Sectionen beobachtet werden konnte, möchte ich auf Rechnung der Durchsäuerung setzen. Sonstige auffällige Veränderungen an den Organen konnten nicht ermittelt werden, abgesehen von den leichten katarrhalischen Magenaffectionen, die uns bei der Zuführung so grosser Mengen freier Säure nicht weiter wundern dürfen. Der Darmtractus dagegen zeigte keine Veränderungen, Durchfall wurde nur ausnahmsweise und vorübergehend in einem Falle (Kaninchen VIII) beobachtet, während bei allen Sectionen die unteren Partieen des Darmes mit festen Kothballen angefüllt waren.

Eine gewisse Individualität lässt sich auch bei diesen Säurefütterungen nicht verkennen. Hauptsächlich das Kaninchen VII zeigt eine ganz auffällige Widerstandskraft gegenüber der Säure. Es ist das einzige unter allen Thieren, das auch nach längerer Säurezufuhr noch eine Gewichtszunahme zu verzeichnen hat; um so bedauerlicher war es, dass gerade dieses Thier durch unglücklichen Zufall einen vorzeitigen Tod erleiden musste.

Einen schlagenden Beweis dafür, dass der Tod der Thiere durch Alkalimangel verursacht worden ist, geben einige Harnanalysen, die ich zum Schluss mittheilen möchte.

Kaninchen VII liefert am $^{30}/_{31}$. October, wo es sich noch vollkommen wohl befindet, einen Harn, der folgende Zusammensetzung der Asche zeigt, wobei zum besseren Vergleich alle Alkalien in Na_2O, alle Säuren in Cl umgerechnet werden:

0,2002 g	SO_3	= 0,1777 g	Cl
0,2686 „	Cl	= 0,2686 „	„
0,4503 „	P_2O_5	= 0,2251 „	„
		0,6714 g	Cl

0,5507 g Na_2O = 0,5507 g Na_2O
0,0439 " MgO = 0,0680 " "
0,0078 " NH_3 = 0,0143 " "
kein CaO
0,6330 g Na_2O

0,6714 Cl brauchen 0,5862 g zur Neutralisation, sodass hier noch ein geringer Alkaliüberschuss von 0,0468 g im Harn vorhanden ist.

Kaninchen VIII zeigt am gleichen Tage in der Harnasche folgende Zusammensetzung:

0,26826 g SO_3 = 0,2381 g Cl
0,27391 " Cl = 0,2739 " "
0,58901 " P_2O_5 = 0,2945 " "
0,8065 g Cl

0,6012 g Na_2O = 0,6012 g Na_2O
0,0598 " MgO = 0,0927 " "
0,0114 " NH_3 = 0,0208 " "
kein CaO
0,7147 g Na_2O

Ein geringer Alkaliüberschuss von 0,0104 g Na_2O lässt sich auch hier nachweisen, da 0,8065 g Cl nur 0,7043 g Na_2O zur Neutralisation brauchen.

Dasselbe Kaninchen VIII liefert dagegen am $^{14}/_{15}$. November, also kurz vor dem Tode, einen Harn, dessen Asche folgende Zusammensetzung zeigt:

0,33244 g SO_3 = 0,29504 g Cl
1,15301 " Cl = 1,15301 " "
0,58269 " P_2O_5 = 0,29135 " "
1,73940 g Cl

und:

0,52170 g Na_2O = 0,5217 g Na_2O
0,23274 " CaO = 0,2577 " "
0,07261 " MgO = 0,1125 " "
0,03025 " NH_3 = 0,0552 " "
0,9471 g Na_2O

1,7394 g Cl brauchen aber 1,519 g Na_2O zur Neutralisation, mithin ergiebt sich hier ein Alkalideficit von 0,572 g Na_2O, d. h. ein nicht geringer Bruchtheil der Säuren findet im Organismus kein Alkali zur Neutralisation mehr und richtet in demselben in ungebundenem Zustande die oben näher beschriebenen Schädigungen an.

In den Koth ging kein Chlor über, wie zu wiederholten Malen nachgewiesen wurde, sodass alle mit der Sonde eingeführte Salzsäure auch wirklich den ganzen Organismus durchlaufen hat.

Aus den vorstehenden Untersuchungen folgt, dass im Organismus des Kaninchens in keinem Falle in vermehrter Menge aufgenommene Säuren durch Ammoniak neutralisirt werden, und dass auch bei fortgesetzter Zufuhr von Säuren eine Gewöhnung für die Abgabe von Ammoniak nicht eintritt, dass also der Unterschied zwischen dem Organismus des Kaninchens und dem des Hundes in dieser Beziehung kein bloss quantitativer oder relativer, sondern ein absoluter ist.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Die Thätigkeit des überlebenden Säugethierherzens bei Durchströmung mit Gasen.

Von

R. Magnus.

(Mit 7 Curven im Text.)

Die vorliegende Untersuchung nahm ihren Ausgang von einer zufälligen Beobachtung, welche bei Gelegenheit eines Versuches am isolirten, frei schlagenden Katzenherzen gemacht wurde. Das Herz befand sich am Durchblutungsapparat und wurde nach der Methode von Langendorff[1]) bei leeren Herzhöhlen von der Aorta aus durch die Coronargefässe mit defibrinirtem Blute durchströmt, wobei bekanntlich die rhythmische Thätigkeit viele Stunden hindurch andauert. Als Druckerzeuger diente eine Bombe mit comprimirtem Sauerstoff. Durch ein Versehen wurde die rechtzeitige Erneuerung des Blutes in der Durchleitungsflasche unterlassen, und es strömte, nachdem der Blutvorrath erschöpft war, jetzt der gasförmige Sauerstoff statt des Blutes in die Coronargefässe ein, verdrängte das Blut zuerst aus den Arterien, dann aus den Venen und trat in Blasen aus dem rechten Vorhofe aus. Die Erwartung, dass das Herz darauf sofort stillstehen oder wenigstens flimmern würde, ward nicht erfüllt, vielmehr dauerten die rhythmischen Contractionen fort, an Grösse allmählich abnehmend, so dass 9 Minuten nach dem Einströmen des Gases in die Gefässe das Herz noch regelmässig schlug.

Diese Beobachtung forderte zu einer systematischen Untersuchung der Bedingungen auf, unter denen ein Herz ohne Blutzufuhr durch die Coronargefässe seine rhythmische Thätigkeit fortsetzen kann. Ueber die Resultate dieser Versuche soll im Folgenden berichtet werden.

---

1) Langendorff, Pflüger's Archiv Bd. LXI S. 291. 1895.

Methodik.

Sämmtliche Versuche wurden am isolirten Katzenherzen nach der Langendorff'schen Methode angestellt. Das körperwarme defibrinirte Blut floss aus einer Flasche in die Canüle, an welcher die Aorta befestigt war. In den Blutstrom tauchte M. unmittelbar vor dem Einfluss in die Aorta ein Thermometer. Durch den Druck des Blutes schliessen sich die Aortenklappen, und dieses kann nur durch die Coronargefässe abfliessen. Es wird also die Herzwand bei leeren Herzhöhlen durchblutet, und aus dem rechten Vorhof fliesst das Blut darauf in eine untergestellte Schale. An der Herzspitze wurde ein Häkchen befestigt, und von da aus die Bewegungen des Herzens mittels eines Fadens, der über eine Rolle lief, auf den Schreibhebel übertragen, welcher die Herzthätigkeit auf dem Kymographion registrirte. Zur Druckerzeugung diente zunächst compimirter Sauerstoff in einer Bombe mit regulirbarem Reductionsventil, der Druck des einströmenden Blutes konnte an einem Manometer abgelesen werden. Von der Sauerstoffbombe ging nun noch eine zweite Schlauchleitung für das Gas ab, welche zu einem gläsernen Schlangenrohr in einem erwärmbaren Wasserbade führte. Von diesem Schlangenrohr ging die Schlauchleitung weiter zu der Herzcanüle, in welche sie dem Blutzufluss gegenüber einmündete Sie blieb am Anfang des Versuchs geschlossen. Wollte man statt des Blutes Sauerstoff in die Herzcanüle und den Coronarkreislauf eintreten lassen, so wurde der Blutzufluss abgestellt und statt dessen die Zuleitung für das Gas geöffnet. Dieses strömte nun aus der Bombe durch das Schlangenrohr, wo es erwärmt wurde, und von da direct in die Herzcanüle.

Tritt jetzt das Gas in die Aorta, so kann es vorkommen, dass die Semilunarklappen, welche dem Blute gegenüber gut geschlossen hatten, nicht mehr dicht halten und ein Theil des Gases in den linken Ventrikel dringt, diesen ballonartig aufblähend; dadurch wird das Herz geschädigt, und es ist daher rathsam, in den linken Vorhof einen kleinen Einschnitt zu machen und von hier aus ein Glasröhrchen in den linken Ventrikel zu stecken. Das Herz verträgt diesen Eingriff ohne jede Störung, und etwa in den linken Ventrikel dringendes Gas kann entweichen, ohne Schaden zu stiften.

Die angewendeten Durchblutungsdrucke schwankten zwischen 100 und 200 mm Hg. Beim Einströmen des Gases empfiehlt es sich, nicht niedrigere Drucke als 150 mm Hg zu wählen, da nur so das Gas schnell in die Coronargefässe einschiesst und das Blut daraus verdrängt.

Die Temperatur des Gases liess sich, trotzdem es durch ein heisses Wasserbad geleitet wurde, im Allgemeinen nicht höher als 27° C steigern. Da mit dem Uebergang von den Coronararterien in die Capillaren eine nicht unbeträchtliche Erweiterung des Strombettes verbunden ist, so wird das Gas an diesen Stellen expandiren, und hiermit ist eine weitere Abkühlung verbunden. Sämmtliche Versuche sind demnach an Herzen angestellt, welche niedriger temperirt waren, als im Körper. Den Einfluss der Abkühlung auf die Thätigkeit des isolirten Herzens hat bereits Langendorff[1]) untersucht und gefunden, dass noch bei 6—7° C das Herz rhythmisch schlagen kann.

Versuchsresultate.

a) Sauerstoff.

Wenn man durch die Gefässe eines unter Blutdurchfluss rhythmisch schlagenden Herzens statt des Blutes Sauerstoff unter Druck einströmen lässt, so sieht man das Gas in die Arterien einschiessen, darauf den Herzmuskel erblassen und das Blut aus den Venen herausgedrängt werden. Anfangs perlt der Sauerstoff noch durch Blutreste in den Gefässen hindurch, bald aber werden auch diese ausgetrieben, es strömt nun das reine Gas durch die Gefässe der Herzwand und tritt unter Zischen aus dem rechten Vorhof aus. Das Herz fährt dabei fort, sich rhythmisch zusammenzuziehen. Im Anfang sind die Contractionen oft etwas unregelmässig in Grösse und Zeitfolge, dann aber werden sie meist regelmässig, und dauern nun mehr oder weniger lange Zeit an. Das Maximum, das ich beobachten konnte, ergab sich in einem Versuch mit einer 69 Minuten lang fortgesetzten ununterbrochenen Gasdurchströmung, während welcher das Herz fortfuhr zu schlagen. Auch am Schluss des Experiments dauerte die rhythmische Thätigkeit noch an. In der Regel aber werden nach ca. ½ Stunde die Coronargefässe undicht, es perlt Gas an der Oberfläche des Ventrikels aus, und dann erlischt auch im Allgemeinen der Herzschlag. In einigen Versuchen war die Grösse der Excursionen jeder Herzcontraction gegen die Norm nicht vermindert, dagegen nahm die Frequenz ab, in anderen sank die Grösse der Contractionen ohne wesentliche Verlangsamung, in den meisten war sowohl Verlangsamung als auch Kleinerwerden der Schläge ausgesprochen.

Einige Beispiele mögen das Geschilderte veranschaulichen:

---

1) Langendorff, Pflüger's Archiv Bd. LXI. S. 355. 1897.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4a.

Fig. 4 b.

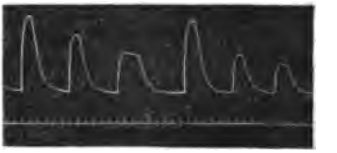


Fig. 4c.

Fig. 4d.

Fig. 4e.

Fig. 1 entstammt einem Versuch (V), in welchem zuerst 15 Minuten lang Sauerstoff durch das Coronargefässsystem strömte, dann wurde kurz Blut durchgetrieben und gleich darauf wieder das Gas. Die Figur giebt die rhythmischen Contractionen 10 Minuten nach Beginn der zweiten Sauerstoffdurchströmung: ca. 73 Pulse pro Minute. Druck 190 mm Hg.

Fig. 2 (Versuch VI) zeigt die Contrationen eines Herzens nach ununterbrochner Sauerstoffdurchleitung von 20 Minuten. — Puls 60, Temperatur des einströmenden Gases 28° C., Druck 175 mm Hg.

Fig. 3 (Versuch VII). Contractionen des Katzenherzens, nachdem es 24 Minuten lang von Sauerstoff durchströmt ist. Puls 104, Druck 200 mm Hg., Temperatur des Gases 24°.

Fig. 4 (Versuch XVIII):

a. nach 6 Minuten dauernder Gasdurchströmung Puls 46
b. " 24 " " " " 17
c. " 27 " " " " 9
d. " 57 " " " " 17.

Nachdem 69 Minuten Sauerstoff durch die Coronargefässe geströmt war, wurde wieder Blut hindurch geleitet. Das Herz führte darauf wieder schnelle Contractionen aus: Fig. 4e. Puls 80.

Druck 150 mm Hg. Temperatur des Gases unter 25°. Temperatur des Blutes (e) 30°.
Zeit in sämmtlichen Figuren in Secunden.

Man sieht aus den beigegebenen Curven die schöne rhythmische Thätigkeit, welche ein Herz auszuüben vermag, durch dessen Coronargefässe Sauerstoff unter Druck hindurchgetrieben wird. Der zuletzt angeführte Versuch lehrt ausserdem, dass ein Herz nach mehr als einstündiger Sauerstoffdurchströmung soweit intact ist, dass es bei Versorgung mit frischem Blut alsbald wieder mit beträchtlicher Frequenz schlägt. Figur 4b giebt ausserdem ein Beispiel für Irregularitäten, wie sie im Verlauf der Gasdurchströmung manchmal auftreten.

Es ergiebt sich aus dem Geschilderten, dass die rhythmische Thätigkeit des überlebenden Katzenherzens fortdauern kann bei completer Anämie der Herzwände, und dass die motorischen Apparate der Zufuhr von Nährflüssigkeit sehr lange Zeit entbehren können.

Welches ist nun aber die Wirkung des Sauerstoffs? Zuerst glaubte ich die beobachteten Erscheinungen in Parallele setzen zu sollen mit Versuchen, welche Porter[1]) auf dem 4. int. Physiologencongress in Cambridge demonstrirte. Er konnte isolirte Hundeherzen lange Zeit am Schlagen erhalten, wenn er sie mit Serum durchleitete, das Sauerstoff unter hohem Druck enthielt. Ich glaubte also, dass der unter hohem Druck befindliche Sauerstoff für die lange fortgesetzte rhythmische Thätigkeit verantwortlich sei, und stellte daher Controllversuche mit Wasserstoff an in der Erwartung, nun das Herz seine Schlagfolge einstellen zu sehen.

b) Wasserstoff.

Zu diesen Experimenten diente eine Bombe mit verdichtetem Wasserstoff. In den ersten Versuchen schien es nun allerdings, dass H den rhythmischen Herzschlag nicht zu unterhalten vermöge; die Herzen standen nach der Gaszuleitung still. Demgegenüber fuhr in anderen Experimenten das Herz fort, regelmässig zu schlagen, während Wasserstoff durch seine Blutgefässe strömte. Es war möglich, andauernde, regelmässige, coordinirte Herzthätigkeit noch nach einer $^1/_2$stündigen Gasdurchleitung zu beobachten.

---

1) Porter, Journal of physiol. Vol. XXXIII. p. 18. 1899.

Fig. 5 zeigt solche Contractionen nach einer Wasserstoffdurchströmung von 6 Minuten. — Druck 150 mm Hg., Temperatur des Gases 27,5 °, Puls 60.

Fig. 5.

Fig. 6a (Versuch XIV) zeigt die normale Thätigkeit des durchbluteten Herzens (Druck 100 mm Hg, Temperatur des Blutes 31 °, Puls 46). — Fig. 6b. 3 Minuten nach dem Beginn der Gasdurchleitung (Puls 34). — Fig. 6c. 20 Minuten nach dem Beginn der Gasdurchleitung (Puls 8).

Fig. 6a.

Fig. 6b.

Fig. 6c.

Diese Beispiele zeigen, dass auch bei Durchströmen des Coronarkreislaufs mit Wasserstoffgas das Herz fortfahren kann, rhythmisch zu schlagen. Es gelingt freilich nicht in allen Versuchen, dieses nachzuweisen, aber ich verfüge über eine Reihe Experimente, welche die Erscheinung auf das Allerdeutlichste zeigen.

Danach kann es also nicht der unter Druck stehende Sauerstoff sein, welcher die Vorbedingung für den andauernden Herzschlag abgiebt, sondern es genügt die Durchleitung eines indifferenten Gases durch die Kranzgefässe, um das Herz weiter pulsiren zu lassen.

Die Versuche lehren weiter, dass das schlagende Herz von einer dauernden Sauerstoffzufuhr von aussen in einem hohen Grade unabhängig ist. Es sind zwar gewiss nicht die letzten Spuren O aus der Herzcanüle und den Coronargefässen durch den Wasserstoff ausgetrieben worden, sind doch stets geringe Reste rothen Blutes an den Glaswänden der Canüle zu bemerken. Aber es kann sich in den Wasserstoffversuchen doch nur um ganz minimale Spuren von Sauerstoffbeimengungen gehandelt haben. Trotzdem dauert der Herzschlag an.

Aehnliche Erfahrungen wurden auch in Langendorff's Laboratorium[1]) gemacht. Es war nicht möglich, mit entgastem Blut oder mit gewöhnlichem CO-Blut ein Herz zum Stillstand zu bringen. Dazu war nöthig, dass durch ein besonders complicirtes Verfahren auch die letzten Spuren von O aus dem Blute ausgetrieben wurden; dann trat allmählich der Herzstillstand ein.

Auch Locke[2]) konnte zeigen, dass ein Kaninchenherz, mit Ringer'scher Flüssigkeit gespeist, lange rhythmisch fortschlägt, und dass es genügt, bei Beginn des Erlahmens Sauerstoff unter atmosphärischem Druck durch die Nährflüssigkeit perlen zu lassen, um alsbald wieder die Pulsationen in alter Stärke zu bekommen. Hier genügt also die kleine Menge O, welche sich in dem Salzwasser auflöst, um ein Herz sich sogar wieder erholen zu lassen.

Man kann deshalb aus dem vorliegenden Material folgern, dass das schlagende Säugethierherz ausserordentlich unabhängig von der Sauerstoffzufuhr durch seine Gefässe ist, dass es eine gewisse Zeit sogar ohne resp. mit einer minimalen Menge zugeführten Sauerstoffs die rhythmische Thätigkeit fortsetzen kann[3]).

Hiermit steht in Einklang, dass das Herz bei allen Todesarten, die durch Ersticken zu Stande kommen, also bei der Erstickung selbst, bei der CO-Vergiftung u. s. w. das ultimum moriens ist. Seine Resistenz ist hierin sogar noch grösser, wie die des Athemcentrums, welches nach gelegentlichen Beobachtungen[4]) bei verbluteten Thieren noch 20 Minuten lang fortfahren kann, langsam, aber deutlich zu arbeiten.

Die Zufuhr von Nährmaterial ist nach den geschilderten Erfahrungen also nicht nöthig für die zeitweise Fortdauer des Herzschlags, dagegen kann sich der Gasstrom dem arbeitenden Herzen durch die Fortschaffung von Stoffwechselproducten nützlich erweisen. Hier kann es sich natürlich nur um gasförmige Substanzen handeln, also besonders um die Kohlensäure. Es ist anzunehmen, dass der lebhafte, durch die Kranzgefässe schiessende Gasstrom einen Theil der in der arbeitenden Muskelsubstanz gebildeten Kohlensäure entführt, ähnlich wie auch die alkalische Kochsalzlösung und Ringer's

1) Strecker, Pflüger's Archiv Bd. LXXX. S. 161.

2) Locke, Verhandlungen des 5. internationalen Physiologencongresses zu Turin. 1901.

3) Hierdurch wird natürlich die Frage nicht berührt, ob das arbeitende Herz O-Depots, etwa in den Muskeln, besitzt oder sich den zur Arbeit nöthigen O als intermediäres Product selbst abspaltet.

4) Vgl. auch v. Cyon, Pflüger's Archiv Bd. LXXVII. S. 280. 1899.

Flüssigkeit im Wesentlichen durch Bindung saurer Stoffwechselproducte wirken dürfte. Dass CO_2 in der That die rhythmische Thätigkeit des Herzens hemmt, lehren die folgenden Versuche.

c) Kohlensäure.

Benutzt wurde comprimirte Kohlensäure, welche vollständig frei von HCl war. Leitete man dieses Gas durch die Coronargefässe eines gut schlagenden Herzens, so werden dessen Contractionen schnell kleiner, um schliesslich zu erlöschen. Der Ventrikel flimmert dann und steht nach einiger Zeit still.

Fig. 7.

Fig. 7 zeigt das Erlöschen des Herzschlags auf CO_2-Durchleitung (Beginn bei x).

Dieser Erfolg wurde bei sämmtlichen Versuchen erhalten. Reine CO_2 hemmt die rhythmische Schlagfolge des Herzens sehr schnell und lässt es flimmernd stillstehen.

Trotzdem ist ein solches Organ nicht todt. Es ist mir gelungen, ein Herz, das nach 7 Minuten dauernder Durchleitung von CO_2 vollständig stillstand, durch nachheriges Durchleiten von Blut wieder zu regelmässigem und rhythmischem Schlagen zu bringen.

Dieser Befund lehrt, wie eigentlich schon sämmtliche hier angeführte Versuche, ein wie ausserordentlich resistentes Gebilde das Katzenherz ist.

Zusammenfassung.

Wenn durch den Coronarkreislauf eines isolirten, künstlich durchbluteten Katzenherzens Sauerstoff unter Druck hindurchgeleitet wird, so können die rhythmischen Contractionen über eine Stunde fortdauern.

Auch bei Durchströmung mit Wasserstoff kann das Herz längere Zeit fortfahren, regelmässig zu schlagen.

Dagegen bringt Kohlensäure das Organ schon nach kurzer Zeit unter Flimmern zum Stillstand.

Diese Versuche lehren, dass beim Katzenherzen complete Anämie der Herzwand nicht zum Flimmern führt, vielmehr die rhythmischen Contractionen fortdauern lässt.

Sie zeigen ferner, dass das Herz ohne Zufuhr von Nährmaterial von aussen längere Zeit fortschlägt, und dass es ohne resp. mit einem Minimum von Sauerstoffzufuhr weiter pulsiren kann.

Man sieht daraus, mit welcher Zähigkeit auch bei Säugethieren das Organ, von dessen dauerndem rhythmischen Schlagen der Bestand des Lebens abhängt, seine Thätigkeit festhält, und wie resistent es gegen die ungünstigsten Ernährungsbedingungen ist.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institute zu Tokio.

Ueber Athemversuche mit einigen Giften.

Von

Dr. H. Hayashi und Dr. K. Muto.

(Mit 1 Abbildung.)

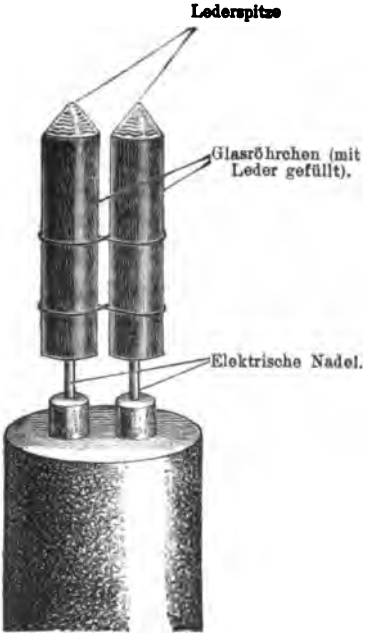
Einleitung.

Bei pharmakologischen Untersuchungen verschiedener Gifte kommt es nicht selten vor, dass Lähmung des Centralnervensystems mit curareartiger Lähmung der motorischen Nerven Hand in Hand geht, und wenn die Versuchsthiere dabei durch Athemlähmung zu Grunde gehen, so kann man schwer entscheiden, ob die Ursache central oder peripher gelegen ist. Die früheren Autoren haben dies durch elektrische Reizung des Phrenicus entschieden. Cushny und Matthews[1]) z. B. haben dadurch die Ursache der Athemlähmung bei Sporteinintoxication als Phrenicuslähmung erkannt, entgegen der früheren Ansicht, nach welcher eine centrale Lähmung angenommen wurde. Aber die Versuchsmethode ist nicht einwandfrei, so lange es unentschieden bleibt, ob der Impuls vom Athemcentrum auf das Zwerchfell die gleiche Wirkung ausübt wie die Phrenicusreizung mit secundärem Strome, d. h. die gelähmten Phrenicusendigungen im Zwerchfell, welche den Centralimpulsen nicht mehr folgen, könnten die Erregung des Phrenicusstammes, hervorgerufen durch elektrische Reizung, dennoch durchlassen, oder im Gegentheile, es könnte der Willensreiz stärker als der des Inductionsstromes sein. Um die Frage nach der Ursache der Athemlähmung einwandfrei zu entscheiden, muss man diese Möglichkeiten prüfen. Dieses Ziel wollen wir zunächst in der vorliegenden Abhandlung verfolgen und dann weiter gehen.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXV. S. 129. 1895.

Die allgemeine Methodik.

Die beiden Phrenici werden am Halse blossgelegt und von der Umgebung freipräparirt, aber nicht durchgeschnitten. Ansa cervicalis VI wird beiderseits am Armgeflechte blossgelegt und der laterale dicke Strang präparirt, welcher Oberarmabduction, Vorderarmflexion und Extension und Adduction der Hand besorgt. Der N. ischiadicus wird am Oberschenkel blossgelegt und der Tibialtheil allein von der Umgebung freipräparirt und isolirt.



Die elektrischen Apparate sind Bunsen'sches Chromsäureelement und Dubois-Reymond'scher Schlitten. Um die Verletzung des Nervenstammes durch die Nadelspitze zu vermeiden, wird die Nadel in einem feinen, 2—3 cm langen Glasröhrchen mit schmalen Streifen von weichem Leder, umhüllt. Die Nadelspitze darf nicht den Spitzenrand des Röhrchens überragen, dafür ragt das Lederende conisch zugespitzt hervor. Als Elektroden benutzen wir Lederspitzen, welche mit physiologischer Kochsalzlösung durchtränkt werden.

Zur Isolirung des elektrischen Stromes schieben wir unter den Nervenstamm ein dünnes, sattelförmig gekrümmtes, $^1/_2$—1 cm breites und 1—2 cm langes Glasplättchen.

Zur Controlirung der Zwerchfellbewegung benutzten wir nach Snellen[1]) eine ca. 4 cm lange, mit einem 10 cm langen Holzstiel versehene Nadel, die dicht unter dem Sternum tief in die Lebersubstanz hineingestochen wird. Mit der Contraction und Erschlaffung des Zwerchfells steigt die Leber ab und auf und mit ihr die Nadel. Durch Hebelwirkung überträgt der lange Holzstift die Nadelbewegung mehrfach vergrössert, und man kann so selbst die leiseste Zwerchfellcontraction sehr deutlich controliren. Herzcontractionen werden auch deutlich durch den Nadelstift fortgeleitet, wenn die Athembewegung sehr leise ist oder gänzlich stillsteht.

1) Rosenthal, Die Athembewegungen. S. 27.

Athemversuche mit Curarin.

Durch genaue Untersuchungen früherer Autoren ist es übereinstimmend bestätigt, dass das Curarin in einer Dosis, welche complete motorische Lähmung hervorruft, keine Functionsstörung des Centralnervensystems verursacht. Wir wollen nun die elektrischen Reizeffecte des Nervenstammes, namentlich des Phrenicus in verschiedenen Stadien der Curarinparese und -paralyse genau beobachten. Das uns zur Verfügung gestellte Curarin stammt von der Firma Merck und ist mit der Etiquette „Curarinum purissimum, frei von Curin" versehen.

An Rana esculenta kommt die complete Paralyse erst bei einer Dosis zu Stande, welche 3—4 mal grösser ist, als die Normaldosis Tillie's [1]): 0.00000028 g pro 1 gr Frosch.

Zuerst vergifteten wir die Rana esculenta mit Curarin und prüften den Ischiadicus. Die Resultate können wie folgt zusammengefasst werden:

Der maximale Rollenabstand, der bei der Reizung des Ischiadicusstammes Muskelcontraction hervorrufen kann, ist in der Curarinparese gar nicht oder nur wenig geringer, wie im normalen Zustande. Wenn die Parese fortschreitet, wird die Muskelcontraction allmählich schwächer, und schliesslich kann man selbst mit starken Strömen nur ganz schwache Muskelcontractionen erzielen. So lange aber die willkürliche Muskelcontraction, wenngleich spurweise, noch ausgeführt wird, kann man sie auch elektrisch hervorrufen, und schliesslich, wenn die spontane Bewegung erlischt, also wirkliche, echte Paralyse entsteht, lässt sich die Musculatur nicht mehr durch Nervenreizung zur Contraction bringen, selbst wenn die stärksten Ströme angewandt werden.

Nachdem wir durch vielfache Versuche uns von dieser Thatsache überzeugt hatten, gingen wir weiter und stellten Versuche an anderen motorischen Nerven, namentlich an dem Phrenicus des Kaninchens an. Unser Curarinpräparat lähmt Kaninchen fast vollständig, wenn 0,5 mg pro Kilo Körpergewicht intravenös injicirt werden. Um aber die Lähmung eine Zeitlang anhalten zu lassen, muss man etwas mehr injiciren, weil die Wirkung sonst sehr bald vorübergeht.

Versuch I.

Kaninchen ♀, 1350 g.

N. phrenicus sin. präparirt. V. jugularis ex. sin. mit der Injectionscanüle verbunden. Tracheotomie, und T-Canüle eingebunden. Nadel in der Leber. Rollenabstand in Centimeter.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVII. S. 1. 1890.

10 h. 40 m. Phrenicus reagirt mit deutlicher Zwerchfellcontraction bei R. A. 34.

10 h. 45—48 m. 0,46 mg Curarin intravenös.

10 h. 50—53 m. 0,2 mg Curarin intravenös. Hochgradige Parese, Zwerchfellathmung vorhanden, doch ganz leise ausgeführt.

10 h. 54 m. Leise Phrenicusreaction, bei R. A. 34.

10 h. 58—60 m. 0,27 mg Curarin intravenös. Totale Paralyse, spontane Athmung verschwindet. Künstliche Respiration.

11 h. 1 m. Phrenicusreizung, keine Reaction bei R. A. 34 sowie bei 20. Das Thier erholt sich mit der Zeit allmählich. Spontane Athmung tritt wieder ein.

11 h. 15 m. Phrenicus reagirt bei R. A. 34, obgleich nur ganz schwach, entsprechend der schwachen spontanen Zwerchfellcontraction. Versuch aufgegeben.

Versuch II.

Kaninchen ♀ 3600 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales VI und N. ischiadicus sin. blossgelegt. V. facialis ant. sin. mit Venencanüle versehen. Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
11 h. 08 m. l. Phrenicus	R. A. 55	50
11 h. 10 m. r. "	" 65	60
11 h. 15 m. l. Cervicalis	" 50	45
11 h. 18 m. r. "	" 50	45
11 h. 22 m. l. Ischiadicus	" 55	45

11 h. 30—32 m. 1,08 mg Curarin intravenös.

Paretisch doch spontane Athmung.

11 h. 37 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
11 h. 39 m. r. "	" 65	—
11 h. 43 m. l. Cervicalis	" 55	—
11 h. 45 m. r. "	" 40	—
11 h. 47 m. l. Ischiadicus	" 55	—

11 h. 48—50 m. 0,72 mg intravenös.

Nach der Injection totale Paralyse. Athmung erloschen. Künstliche Respiration.

11 h. 52 m. l. Phrenicus unerregbar sogar bei R. A. 30.

Das Zwerchfell beginnt sich ganz schwach spontan zu contrahiren, künstliche Respiration fortgesetzt.

11 h. 54 m. r. Phrenicus	R. A. 65	—

Stärkerer Reiz, z. B. R. A. 45 giebt fast gleich leise Reaction wie R. A. 65.

11 h. 57 m. l. Phrenicus	R. A. 50	—
12 h. — m. r. Cervicalis	" 55	—
12 h. 05 m. l. Ischiadicus	" 50	—

12 h. 07—09 m. 1,08 mg intravenös.

Totale Paralyse.

12 h. 10 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.
12 h. 11 m. r. "	"

12 h. 12 m. l. Cervicalis unerregbar bei R. A. 30.
12 h. 12½ m. r. Cervicalis "
12 h. 13 m. l. Ischiadicus "
Versuch aufgegeben.

Versuch III.

Kaninchen ♀ 1300 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales und N. ischiad. sin. präparirt. V. facialis ant. sin. mit Cantile verbunden. Tracheotomie und T-Cantile.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 20 m. l. Phrenicus	R. A. 60	55
2 h. 22 m. r. "	" 65	55
2 h. 25 m. l. Cervicalis	" 40	—
2 h. 26 m. r. "	" 50	—
2 h. 28 m. l. Ischiadicus	" 55	50

2 h. 30—32 m. 0,68 mg Curarin intravenös.

Einige Minuten nach der Injection Paralyse. Zwerchfellcontraction geht weiter. Künstliche Respiration.

2 h. 36 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.
2 h. 38 m. Zwerchfell beginnt ganz leise spontan zu contrahiren.

2 h. 40 m. r. Phrenicus	R. A. 50*)	—
2 h. 45 m. l. "	" 55*)	—
2 h. 47 m. r. Cervicalis	" 50*)	—
2 h. 49 m. l. Ischiadicus	" 60*)	—

2 h. 51—52 m. 0,26 mg C. intravenös.

Wieder Paralyse, daher künstliche Respiration.

2 h. 56 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.
2 h. 57 m. l. " "
2 h. 59 m. r. Cervicalis "
3 h. — m. l. Ischiadicus "

Von 2 h. 59 m. an beginnt spontane Athmung, allmählich stärker werdend.

3 h. 3 m. r. Phrenicus	R. A. 50*)	—
3 h. 4 m. l. "	" 55*)	—

Vordere Extremität zuckt reflectorisch ganz leise.

3 h. 6 m. r. Cervicalis	R. A. 50*)	—

Hintere Extremität bewegt reflectorisch ganz leise.

3 h. 7 m. l. Ischiadicus	R. A. 55*)	—

3 h. 8—9 m. 0,26 mg intravenös.

Paralyse, daher künstliche Respiration.

3 h. 10 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.
3 h. 12 m. r. " "

3 h. 14 m. Athmung wieder spontan.

3 h. 18 m. r. Phrenicus	R. A. 55*)	—
3 h. 20 m. l. "	" 50*)	—

Athmung allmählich stärker.

---

*) Im paretischen Zustande kann ein starker Reiz nicht viel stärkere Muskelcontractionen hervorrufen, als ein minimaler Reiz.

Minimale Reaction.

3 h. 22 m. Armbewegung beginnt.
3 h. 23 m. r. Cervicalis R. A. 50*) Deutliche Reaction.
3 h. 26 m. Der Fuss ist spontan beweglich.
3 h. 27 m. l. Ischiadicus R. A. 55*) —
Versuch aufgegeben.

Die Nn. phrenici, die Ansae cervicales und der Ischiadicus vermochten in paretischem Zustande die Erregung, hervorgerufen durch secundäre Ströme, zum Muskel fortzuleiten, wenn aber die totale Paralyse eintritt, der Muskel also dem Willensimpulse nicht mehr gehorcht, so ist selbst eine sehr starke elektrische Reizung nicht mehr im Stande, Muskelcontractionen hervorzurufen. Wenn die willkürlichen Muskelcontractionen, namentlich die Zwerchfellathmung wieder eintreten, so ist der secundäre Strom sofort auch wirksam. Bei der hochgradigen Parese ist der maximale Rollenabstand im Vergleich zum normalen Zustande gar nicht oder nur wenig vermindert, nur bei der Parese ist der Reizeffect des starken Stromes fast ebenso gering wie der des minimalen.

Aus diesem Resultat können wir den Schluss ziehen: Bei der Curarinvergiftung ist das Leitungsvermögen der peripheren Endigung des motorischen Nervens vermindert. Bei fortschreitender Parese wird der Reizeffect allmählich geringer bei gleichbleibender Reizschwelle, und ein starker Reiz kann nicht viel stärkere Muskelcontraction hervorrufen, als ein minimaler. Die Endigungen der motorischen Nerven lassen, so lange sie noch paretisch sind, die Erregung vom Nervenstamme, hervorgerufen durch secundären Strom, durchpassiren, aber bei der totalen Paralyse, wenn der Willensimpuls schon wirkungslos ist, ist der elektrische Reiz auch unwirksam, und diese elektrische Erregbarkeit kehrt gleichzeitig mit den willkürlichen Muskelcontractionen wieder zurück. Kurz, bei der Curarinvergiftung hat die elektrische Reizung des motorischen Nervenstammes den gleichen Effect wie der motorische Impuls vom Centralnervensystem her.

Athemversuche mit Fugugift (Tetrodongift).

K. Osawa hat zuerst einige Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Fugugiftes ausgeführt und gefunden, dass das Gift lähmend auf die motorische Nervenendigung wirkt, ähnlich dem Curarin. Später haben D. Takahashi und Inoko[1]) das Gift

*) Im paretischen Zustande kann ein starker Reiz nicht viel stärkere Muskelcontractionen hervorrufen, als ein minimaler Reiz.

1) Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXVI. S. 401. 1890.

sehr ausführlich untersucht. Ihre Resultate will ich hier kurz recapituliren:

1. Die Respiration wird herabgesetzt. Ihr Stillstand erfolgt ohne Krämpfe.

2. Das Herz wird nicht direct afficirt (Säugethier), überdauert den Athemstillstand und ist das Ultimum moriens.

3. Der Puls erfährt eine allmähliche Verlangsamung.

4. Der Blutdruck sinkt.

5. Das vasomotorische Centrum wird gelähmt, die peripheren Gefässnerven nicht.

6. Die herzhemmende Wirkung des Vagus wird herabgesetzt und schliesslich vernichtet.

7. Das Athmungscentrum wird paralysirt, und Krämpfe können nicht mehr ausgelöst werden.

8. Die Erregbarkeit der peripheren motorischen Nervenendigungen nimmt ab (Säugethier) und kann vollständig schwinden (Frosch).

9. Das Rückenmark wird beim Frosch gelähmt.

10. Die Todesursache ist, wie leicht ersichtlich, Lähmung des Athmungscentrums und des Gefässnervencentrums.

11. Das Fugugift ist hinsichtlich der Wirkung auf die motorischen Nerven dem Curare ähnlich, unterscheidet sich aber von ihm durch vorherrschende Lähmung verschiedener Centren in der Medulla oblongata.

Diese Untersuchung ist vollständig und braucht nicht wiederholt zu werden, nur wollen wir die Ursache der Athemlähmung etwas genauer untersuchen.

Unser Gift wurde in folgender Weise bereitet: Die reifen Eier des Tetrodon rubripes werden mit kochendem Wasser extrahirt und das Extract erst mit Bleiacetat, dann mit Bleiessig gefällt; das Filtrat wird durch Schwefelwasserstoff entbleit, dann mit kohlensaurem Natrium versetzt, um die freigewordene Essigsäure zu neutralisiren, und schliesslich durch Abdampfen concentrirt.

Die minimale tödtliche Dosis des von uns bereiteten Extractes, in die Ohrvene injicirt, ist bei Kaninchen ungefähr 0,38 ccm pro kg Körpergewicht; eine kleinere Gabe verursacht ganz leichte Parese, taumelnden Gang, langsame und dyspnoische Athmung u. s. w., doch gehen die Vergiftungserscheinungen sehr bald vorüber. Bei der Injection tödtlicher Gaben wird die Athmung zuerst langsam und dyspnoisch, das Thier nimmt die Seitenlage ein und geht dann durch Athemstillstand unter Krämpfen innerhalb 1—7 Minuten zu Grunde.

Um die nächste Ursache der Athemlähmung festzustellen, haben wir die folgenden Versuche ausgeführt.

Versuch IV.

Kaninchen ♂ 1800 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales und linker Ischiadicus blossgelegt. Linke V. facialis ant. mit der Canüle verbunden. Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
10 h. 30 m. l. Phrenicus	R. A. 65	60
10 h. 32 m. l. Cervicalis	" 65	60
10 h. 35 m. r. Phrenicus	" 60	55
10 h. 37 m. r. Cervicalis	" 60	55
10 h. 38 m. l. Ischiadicus	" 65	55

10 h. 40—47 m. 0,72 ccm Fugugiftextract intravenös.

Die Athmung wird während der Injection allmählich langsam. Nach der Injection verschwindet die Zwerchfellathmung. Nasenflügelheber, Kehkopfsenker und Rippenheber arbeiten langsam, doch rhythmisch; der Luftwechsel ist mangelhaft, daher wird künstliche Athmung eingeleitet.

10 h. 50 m. l. Phrenicus	unerregbar bei R. A. 30.	
10 h. 53 m. r. "	"	
10 h. 54 m. l. Cervicalis	R. A. 65	60
10 h. 55 m. r. "	" 60	55
10 h. 56 m. l. Ischiadicus	" 60	55

Von 11 h. 20 m. an beginnt das Zwerchfell sich ganz leise zu contrahiren, und allmählich wird die Contraction stärker, so dass die künstlich Respiration aufgegeben werden kann.

11 h. 34 m. r. Phrenicus	R. A. 30	—
11 h. 35 m. l. "	" 60	—

11 h. 50 m. Zwerchfellathmung sehr kräftig, die accessorischen Athemmuskeln betheiligen sich an der Athmung nicht mehr.

11 h. 56 m. r. Phrenicus.	R. A. 55	—
11 h. 57 m. l. "	" 55	—

12 h. 3—5 m. 0,8 ccm. Fugugift intravenös. Athmung sistirt. Künstliche Athmung.

12 h. 06 m. l. Cervicalis	unerregbar bei R. A. 20.
12 h. 07 m. r. "	"
12 h. 10 m. l. Ischiadicus	"
12 h. 11 m. r. Phrenicus	"
12 h. 12 m. l. "	"

Das Herz schlägt noch regelmässig, obwohl schwächer. Versuch aufgegeben.

Phrenicuslähmung kommt durch 0,4 ccm des Giftextractes pro kg intravenös zu Stande, dabei sind aber die accessorischen Athemmuskeln noch nicht gelähmt.

Allgemeine Lähmung tritt ein nach 1 Std. 20 Min., wenn dazu noch 0,44 ccm pro kg intravenös injicirt werden.

Versuch V.

Kaninchen ♀ 1500 g.

Vorbereitung wie beim vorigen Versuch.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
10 h. 20 m. r.	Phrenicus	R. A. 60	55
10 h. 23 m. l.	"	" 60	55
10 h. 27 m. l.	Cervicalis	" 60	55
10 h. 30 m. r.	"	" 55	50
10 h. 35 m. l.	Ischiadicus	" 70	65
10 h. 40 m. l.	Phrenicus	" 60	55
10 h. 45 m. r.	"	" 60	55

10 h. 52—57 m. 0,52 ccm. Gift intravenös.

Zwerchfellathmung verschwunden, nur die accessorischen Athemmuskeln arbeiten. Künstliche Respiration.

11 h. — m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

11 h. 02 m. r. " "

11 h. 8 m. l.	Cervicalis	R. A. 60	55

Bei R. A. 30 1 Minute lang tetanisirt zeigt der Nerv keine Ermüdung.

11 h. 10 m. r.	Cervicalis	R. A. 55	50

Bei R. A. 30 1 Minute lang gereizt. Keine Ermüdung.

11 h. 15 m. l.	Ischiadicus	R. A. 65	60

Bei R. A. 30 1 Minute lang gereizt. Keine Ermüdung. Der Puls sistirt und das Thier stirbt.

Phrenicuslähmung durch 0,35 ccm des Giftextractes pro kg, wobei andere motorische Nerven noch intact sind.

Versuch VI.

Kaninchen ♀ 2600 g.

Vorbereitung wie vorher.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
11 h. 05 m. r.	Phrenicus	R. A. 65	60
11 h. 12 m. l.	"	" 55	55
11 h. 15 m. l.	Ischiadicus	" 60	55
11 h. 20 m. r.	Phrenicus	" 65	60
11 h. 27 m. l.	"	" 55	50
12 h. 12 m. r.	Cervicalis	" —	40
12 h. 15 m. r.	Phrenicus	" 60	55
12 h. 17 m. l.	"	" 50	45

12 h. 25—30 m. 1,0 ccm intravenös.

Athmung äusserst langsam und leise, jedoch Zwerchfellcontraction noch vorhanden. Künstliche Respiration.

12 h. 32 m. r.	Phrenicus	R. A. 50	—
12 h. 35 m. l.	"	" 45	—
12 h. 37 m. l.	Ischiadicus	" 55	50
12 h. 42 m. r.	Cervicalis	" 40	35

12 h. 45—47 m. 0,3 ccm intravenös.

Die Zwerchfellcontraction verschwindet. Beim Unterbrechen der künstlichen Athmung contrahirt sich der Kehlkopfdepressor rhythmisch.

12 h. 58 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.
1 h. 1 m. l. " "
1 h. 5 m. l. Ischiadicus R. A. 55 50
1 h. 10 m. r. Cervicalis unerregbar bei R. A. 20.
1 h. 14 m. l. " "
1 h. 20 m. ganz leise spontane Zwerchfellathmung beginnt.
1 h. 45 m. r. Phrenicus reagirt ganz leise bei R. A. 45 sowie bei 40.
1 h. 47 m. r. Cervicalis, sichtbare Bewegung der Pfote bei R. A. 35
1 h. 50 m. l. Ischiadicus R. A. 45 40
2 h. 13 m. r. Phrenicus R. A. 45 u. 40 —
2 h. 17 m. l. " R. A. 35 —
2 h. 20 m. l. Cervicalis " — 37
2 h. 23 m. r. " " — 40
2 h. 26 m. l. Ischiadicus " 50 40
2 h. 28—32 m. 0,2 ccm. Gift intravenös.

Zwerchfellcontraction hört auf. Kehlkopfdepressor und Nasenflügellevator contrahiren sich noch rhythmisch beim Unterbrechen der künstlichen Athmung.

2 h. 34 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20
2 h. 36 m. r. "
2 h. 38 m. r. Cervicalis, Spur von Reaction bei R. A. 35 sowie bei 20.
2 h. 40 m. l. " " "
2 h. 41 m. l. Ischiadicus " "
2 h. 42 m. 0,2 ccm. Gift intravenös.

Kehlkopfdepressor contrahirt sich noch, wenn die künstliche Respiration sistirt wird.

2 h. 45 m. Beide Cervicales u. l. Ischiadicus unerregbar bei R. A. 15.

Das Herz schlägt noch regelmässig. Künstliche Athmung aufgehoben. Tod ohne Krämpfe.

Phrenicuslähmung kommt zu Stande, wenn 0,6 ccm des Giftes pro kg innerhalb 24 Minuten injicirt werden, dabei können die accessorischen Athemmuskeln noch arbeiten, die Cervicales sind gelähmt, der Ischiadicus aber nicht. 24 Minuten nach der letzten Injection kehrt die Zwerchfellathmung zurück.

Versuch VII.

Kaninchen ♂ 2500 g.

Beide Phrenici und l. Ischiadicus präparirt, sonst wie in den anderen Versuchen.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 29 m. l. Phrenicus	R. A. —	45
2 h. 30 m. r. "	" —	45
2 h. 34 m. l. Ischiadicus	" —	45

2 h. 36—40 m. 1,0 ccm Gift intravenös.

Athmung allmählich langsam werdend während der Injection und schliesslich am Ende der Injection sistirt. Künstliche Respiration eingeleitet, beim Anhalten derselben sieht man Nasenflügelbewegung und Rippenhebercontraction.

2 h. 43 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.
2 h. 45 m. r. " "
2 h. 46 m. l. Ischiadicus R. A. — 45

Bei R. A. 30. 1 Minute gereizt. Keine Ermüdung.

Gegen 2 h. 50 m. wird spontane Zwerchfellcontraction sichtbar. Künstliche Respiration fortgesetzt.

3 h. — m. r. Phrenicus R. A. 30 —
3 h. 3 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20
3 h. 6 m. l. Ischiadicus R. A. — 45

3 h. 7 m. Zwechfellathmung schon ganz kräftig, daher lässt man das Thier selbst athmen.

3 h. 10 m. l. Phrenicus	R. A.	35	—
3 h. 14 m. r.	"	35	—
3 h. 27 m. l.	"	45	40
3 h. 30 m. r.	"	40	35
3 h. 33 m. l.	"	45	40
3 h. 35 m. r.	"	40	35
3 h. 37 m. l. Ischiadicus	"	40	35

Durch Verblutung getödtet.

0,4 ccm des Giftes pro kg, intravenös injicirt, lähmt den Phrenicus vollständig; der N. ischiadicus aber ist fast wie normal erregbar.

Wie man sieht, wird der N. phrenicus immer zuerst gelähmt und zwar durch eine Dosis entsprechend der minimalen tödtlichen Menge unseres Fugugiftextracts (0,4 ccm pro kg); nur Versuch VI macht eine Ausnahme, in welchem die Phrenicuslähmung erst bei 0,61 ccm des Extractes eintritt. Die accessorischen Athemmuskeln werden nicht gleichzeitig mit dem Phrenicus gelähmt und führen unvollständige Athembewegungen aus; daher müssen wir annehmen, dass das Athemcentrum nicht vollständig gelähmt ist, zu der Zeit, in welcher der Phrenicus total unerregbar geworden ist. Wenn die Athmung vollständig sistirt, die accessorischen Athemmuskeln also nicht mehr arbeiten, dann werden die übrigen motorischen Nerven (N. ischiadicus und Brachialwurzeln) auch gelähmt gefunden.

Dass eine Lähmung der Muskelsubstanz selbst nicht stattfindet, wurde von Takahashi und Inoko nachgewiesen.

So können wir schliessen: 1) dass der Athemstillstand bei intravenöser Injection des Fugugiftes durch Phrenicuslähmung verursacht ist; 2) dass die curarinartige Lähmung der anderen Nerven erst bei grösseren Gaben als die der Phrenicuslähmung zu Stande kommt.

Athemversuche mit Andromedotoxin.

Bei den toxicologischen Untersuchungen des giftigen Bestandtheiles unserer einheimischen Pflanze Andromeda japonica sind zwei

Autoren zu nennen. Eykmann (1883) hat eine harzige giftige Masse aus der Pflanze isolirt und das Gift nach dem japanischen Pflanzennamen „Asebo", Asebotoxin genannt. Die Vergiftungssymptome sind von ihm wenig genau beschrieben worden, doch hat er Erstickung als Todesursache angegeben. Plugge hat angeblich das Gift in krystallisirter Form erhalten und ihm den Namen Andromedotoxin gegeben. Er und de Zaayer[1]) haben systematische Untersuchungen über die Wirkungen des Giftes ausgeführt und geben an, dass die Todesursache bei höheren Thieren stets Stillstand der Athmung gewesen sei. Als Ursache der lähmenden Wirkung des Giftes haben sie eine curareartige Lähmung der motorischen Nervenendigung beschrieben, welche besonders deutlich bei Fröschen wahrzunehmen gewesen sei. Als Ursache des Respirationsstillstandes jedoch sehen sie eine Lähmung des Respirationscentrums an. Die Begründung ihrer Schlussfolgerungen ist folgende: 1) bei Fröschen tritt der Stillstand der Athmung ein, bevor irgend eine Spur von allgemeiner Paralyse bemerkbar wird; 2) bei Kaninchen wird die Frequenz der Respiration vermindert und der Modus verändert, dabei ist eine Reizung der Lungenäste des Vagus ausgeschlossen; 3) das Versuchsthier geht durch Erstickung jedesmal unter Convulsionen zu Grunde, und die Convulsionen beweisen, dass eine curarinartige Lähmung der motorischen Nerven nicht vorhanden ist; und 4) die künstliche Respiration erhält das tödtlich vergiftete Kaninchen mehrere Stunden am Leben.

Wir bereiten Andromedotoxin nach Plugge'scher Methode. Die zerschnittenen Blätter der Andromeda japonica wurden mit kochendem Wasser ausgezogen; der Auszug erst mit Bleiacetat und dann mit Bleiessig ausgefällt. Das Filtrat vom Bleiniederschlag wurde durch Schwefelwasserstoff entbleit; die Lösung dann mit Soda neutralisirt, durch Abdampfen eingeengt und das Extract dann wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die giftige Masse, gewonnen durch Verdunstung des Chloroforms, ist harzig und leicht gelbbräunlich gefärbt. Krystallbildung durch Aetherfällung resp. durch Erhitzen der kalt gesättigten Lösung gelang uns nicht, obwohl nach Plugge bei diesem Verfahren das Andromedotoxin sich in Krystallnadeln abscheiden soll. Wir benutzten Andromedotoxin, welches bei der dritten und vierten Ausschüttelung gewonnen und wenig gefärbt war, während die ersten Ausschüttelungen Verun-

1) Pflüger's Archiv Bd. XL. S. 480. 1887.

reinigungen enthalten und in Folge dessen stärker gefärbt und weniger wirksam sind.

Die ausführlichen Resultate unserer toxicologischen Untersuchungen werden bald von Einem von uns (Muto) ausführlich veröffentlicht werden. Hier beschränken wir uns auf die Mittheilung über die Todesursache, d. h. die Ursache der Erstickung, bei der Andromedotoxinvergiftung. Wir müssen aber das Resultat der Untersuchung über die lähmende Wirkung des Giftes auf die motorischen Nervenendigungen voranschicken, weil das Ergebniss derselben äusserst interessant und für die weiteren Schlussfolgerungen sehr wichtig ist.

Die lähmende Wirkung des Andromedotoxins.

An den motorischen Nerven des Frosches haben wir die lähmende Wirkung des Giftes untersucht und ganz eigenthümliche Erscheinungen beobachtet, welche kurz zusammengefasst folgende sind.

Bei Rana esculenta unterbanden wir die A. iliaca comm. einer Seite und injicirten eine passende Menge (0,3 mg für 20—30 g schwere Frösche) des Andromedotoxins subcutan (grosse Dosen rufen die curarinartige Lähmung von Anfang an hervor); dann werden die Nn. ischiadici beiderseits blossgelegt und elektrisch gereizt. Der vergiftete, sowie der unvergiftete Nerv, also der von der unterbundenen Seite, verhalten sich ganz gleich sowohl in Bezug auf minimale Reizstärke als auch hinsichtlich der Contractionsweise des Gastrocnemius. Wenn man aber beide Ischiadici mit Inductionsströmen reizt, welche bedeutend stärker als der minimale Reiz sind, so wird der vergiftete Nerv durch mehrere Secunden lange Tetanisirung ganz unerregbar, dagegen bleibt der unvergiftete Nerv bei gleichem Reiz unverändert. Dabei ist der Gastrocnemius der vergifteten Seite nicht gelähmt und direct elektrisch erregbar. Es entsteht also eine echte curarinartige Paralyse durch kurzdauernde Tetanisirung. Wenn man aber dem gelähmten Nerven eine 5 bis 10 Minuten lange Ruhe gönnt, dann gelangt er wieder in den früheren Zustand. Die entsprechenden Erscheinungen sieht man an einem nicht gefesselten Frosche. Das vergiftete Thier, das unter der Glocke ruhig liegen bleibt, kann sehr kräftige Sprünge machen, wenn man es reizt, durch wiederholte Reizung aber wird das Thier sehr bald paretisch, und schliesslich liegt es total gelähmt schlaff am Boden. Durch mehrere Minuten lange Ruhe wird die Muskelerregbarkeit des Thieres wieder hergestellt. Diese Erscheinung lässt uns an die Myasthenia pseudoparalytica denken. Bei dieser

seltenen Krankheit wird die Musculatur sowohl durch willkürliche Bewegungen als auch durch elektrische Reizung sehr bald bis zur totalen Paralyse ermüdet und erholt sich erst nach einige Zeit andauernder Ruhe von dem Lähmungszustande. Bei der Andromedotoxinvergiftung liegt die Hauptveränderung in den motorischen Nerven und zwar in ihrer Endigung, die Muskelsubstanz selbst ist dabei nicht betheiligt. An den motorischen Nerven des Kaninchens können wir die gleiche Veränderung constatiren (vergl. weiter unten die Protocolle). Die Erscheinung ist weder einfache Steigerung der Ermüdbarkeit des Nerven noch sogenannte Paralysie imcomplète.

Athemversuche.

In die Marginalohrvene injicirt, ist unser Gift in einer Dosis von 0,6 mg pro kg Kaninchen sicher tödtlich. Eine kleinere Gabe (0,3 mg pro kg) verursacht schwere Athemstörung, aber das Thier erholt sich stets von der Vergiftung.

Wir haben sehr zahlreiche Athemversuche an Kaninchen ausgeführt und übereinstimmende Resultate erhalten. Einige davon seien in folgenden Versuchen mitgetheilt.

Versuch VIII.

Kaninchen ♂ 1400 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales und linker Ischiadicus präparirt. V. facialis ant. sin. mit Venencanüle versehen. Tracheotomie und T-Canüle.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction
10 h. 43 m.	r. Phrenicus	R. A. 45	40
10 h. 45 m.	l. "	" 45	40
10 h. 49 m.	r. Cervicalis	" 40	35
10 h. 52 m.	r. "	" 42	40
10 h. 54 m.	l. Ischiadicus	" 42	40

11 h. — bis 5 m. 0,42 mg Andromedotoxin intravenös.

Mauke, Krämpfe, Pupille verengert, Athmung sehr langsam und dyspnoisch, Zwerchfellbewegung sichtbar, der Gasaustausch ist mangelhaft, das Thier cyanotisch, daher künstliche Respiration.

11 h. 9 m.	l. Phrenicus	R. A. 45	40
11 h. 10 m.	r. "	" 50	40
11 h. 14 m.	l. Ischiadicus	" 45	40

Bei R. A. 30, 20 Secunden lang gereizt, wird der Nerv paretisch. Längere Reizung verursacht aber keine weitere Lähmung.

11 h. 15—19 m. Man lässt das Thier spontan athmen, aber die Ventilation ist mangelhaft, daher wieder künstliche Respiration.

11 h. 21 m.	r. Phrenicus	R. A. 45	40
11 h. 22 m.	l. "	" 45	40
11 h. 28 m.	r. Cervicalis	" 45	40
11 h. 30 m.	l. "	" 45	40

Bei R. A. 30, 15 Secunden lang tetanisirt, wird der Nerv paretisch. Längere Reizung hat keinen Einfluss.

11 h. 35—37 m. 0,42 mg intravenös.

Beim Unterbrechen der künstlichen Athmung respirirt das Thier mit den accessorischen Athemmuskeln, die Zwerchfellcontraction ist nicht mehr sichtbar.

11 h. 40 m. r. Phrenicus, gereizt bei R. A. 45, dann bei 40 und schliesslich bei 30, reagirt jedesmal ganz minimal, ist also schon paralytisch.

11 h. 42 m. l. Phrenicus gereizt bei R. A. 45.

11 h. 44 m. l. Ischiadicus R. A. 45 40

Bei R. A. 30, 12 Secunden lang gereizt, entsteht totale Paralyse der Nerven.

11 h. 49 m. r. Cervicalis R. A. 45 40

Bei R. A. 30, 13 Sec. lang tetanisirt, wird der Nerv total gelähmt.

11 h. 50 m. Zwerchfellcontraction beginnt, daher lässt man das Thier spontan athmen.

11 h. 52 m. r. Phrenicus reagirt ganz schwach bei R. A. 45 und 40.

12 h. 8 m. r. Phrenicus reagirt schwach bei R. A. 45 und ziemlich stark bei R. A. 40.

Das Thier ist erdrosselt, Tod unter leichten allgemeinen Krämpfen.

Eine Gabe von 0,3 mg Andromedotoxin pro kg intravenös injicirt, verursacht schwere Athemstörung, dabei ist aber die Erregbarkeit der Phrenici nicht verändert; Ansae cervicales und N. ischiadicus zeigen leichte Parese, wenn sie tetanisirt werden. Weitere 0,3 mg des Giftes lassen das Zwerchfell stillstehen; elektrisch gereizt reagiren die Phrenici einigemal ganz schwach, sind demnach paralytisch. Die anderen Nerven werden durch kurzdauernde Tetanisirung gelähmt.

Versuch IX.

Kaninchen ♂ 1100 g.

Beide Phrenici und linker Ischiadicus blossgelegt. Venencanüle in V. fac. ant. sin., Tracheotomie und T-Canüle.

	Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
12 h. 38 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
12 h. 40 m. r. "	" 50	45
12 h. 45 m. l. Isciadicus	" 55	50

12 h. 47 m. l. " bei R. A. 30 30 Secunden lang tetanisirt, zeigt keine Ermüdungserscheinungen.

12 h. 54—59 m. 0,2 mg Gift intravenös.

Während der Injection erst dyspnoisches, dann äusserst langsames Athmen. Künstliche Respiration.

1 h. 5 m. l. Phrenicus	R. A. 50	45
1 h. 7 m. r. "	" 50	45
1 h. 12 m. l. Ischiadicus	" 55	50

Der Nerv bei R. A. 30, 30 Secunden lang tetanisirt, ermüdet gar nicht.

1 h. 15—20 m 0,2 mg intravenös.

Während der Injection Krämpfe. Beim Aussetzen der künstlichen Repiration athmet das Thier sehr angestrengt und selten.

1 h. 25 m. l. Phrenicus	R. A.	50	45
1 h. 27 m. r. "	"	50	45
1 h. 29 m. l. Ischadicus	"	55	50

1 h. 35—39 m. 0,77 mg intravenös.

Krämpfe während der Injection.

1 h. 41 m. l. Phrenicus reagirt nur einmal ganz leise bei R. A. 40 aber danach sogar bei R. A. 20 nicht mehr.

1 h. 43 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

Dementsprechend kommt die Zwerchfellcontraction nicht mehr beim Aussetzen der künstlichen Respiration zu Stande, jedoch beobachtet man dabei rhythmische Nasenflügelbewegung.

1 h. 45 m. l. Ischiadicus	R. A.	55	50

Nach 15 Secunden langer Tetanisirung bei R. A. 30 entsteht totale Paralyse der Nerven.

1 h. 52 m. Krämpfe.

Gegen 2 h. erholt sich der Phrenicus allmählich von der Lähmung, man bemerkt ganz schwache Zwerchfellcontractionen, welche isochronisch mit den Nasenflügelbewegungen sind.

2 h. 45 m. l. Phrenicus	R. A.	50	—
2 h. 47 m. r. "	"	50	—
2 h. 50 m. l. Ischiadicus	"	50	—

Bei R. A. 30 8 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 51 m. Künstliche Respiration aufgegeben.

Das Thier athmet äusserst langsam und schwach.

2 h. 55 m. l. Phrenicus	R. A.	50	—
3 h. — m. r. "	"	50	—

Athmung und Herz regelmässig.

Versuch aufgegeben.

Eine Gabe des Giftes von 0,18 mg pro kg ruft schwere Athemstörung hervor; Phrenici und Ischiadicus reagiren aber gegen elektrischen Reiz ganz wie normal. Weitere 0,18 mg haben keinen deutlichen Einfluss. Als noch 0,7 mg injicirt wurden, werden beide Phrenici total gelähmt; der Ischiadicus wird erst nach kurzdauernder Tetanisirung gelähmt. 20 Minuten nach der letzten Injection erscheinen die Zwerchfellcontractionen wieder, und später lebt das Thier bei eigener Respiration.

Versuch X.

Kaninchen ♀ 1100 g.

Beide Phrenici, Ansae cervicales und linker Ischiadicus präparirt. Venencanüle in V. fac. ant. sin. Tracheotomie und T-Canüle.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
1 h. 47 m. r. Phrenicus	R. A.	70	60
1 h. 50 m. l. "	"	65	60
1 h. 52 m. l. Cervicalis	"	50	45

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
1 h. 54 m. r.	Cervicalis	R. A. 60	50
2 h. 5 m. l.	Ischiadicus	" 75	70

2 h. 19—21 m. 0,55 mg Gift intravenös.

Unruhe, Krämpfe, Athmung sistirt, Pupille kleiner. Künstliche Athmung.

2 h. 24 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.

2 h. 25 m. r. " reagirt ganz leise je einmal bei R. A. 60, 50 und 45, danach total gelähmt.

2 h. 28 m. l.	Cervicalis	R. A. 50	45

6 Secunden lang gereizt bei R. A. 30 — Paralyse.

2 h. 30 m. r.	Cervicalis	R. A. 60	55

9 Secunden lang gereizt bei R. A. 30 — Paralyse.

2 h. 33 m. l. Ischiadicus reagirt ganz leicht je einmal bei R. A. 60, 50 und 45, und danach Paralyse.

2 h. 40 m. r. Ischiadicus freipräparirt und elektrisch gereizt, zeigt gleiches Verhalten wie der linke.

Pupille allmählich kleiner werdend.

2 h. 43 m. Künstliche Respiration unterbrochen, das Thier athmet spontan ganz schwach erst mit den Rippenhebern, dann mit dem Zwerchfell.

2 h. 55 m. l.	Phrenicus	R. A. 45	—
2 h. 58 m. r.	"	" 60	—

Stärkerer Reiz (R. A. 40) giebt keine stärkere Reaction.

3 h. — m. Trachea zugeschnürt. Tod unter leichten Krämpfen. Pupille erweitert.

0,5 mg pro kg, intravenös injicirt, ruft typische Nervenwirkungen mit Phrenicuslähmung hervor.

Versuch XI.

Kaninchen ♀ 1100 g.

Vorbereitung wie früher.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 32 m. l.	Phrenicus	R. A. 65	60
2 h. 37 m. l.	Cervicalis	" 55	50
2 h. 40 m. r.	Phrenicus	" 55	50
2 h. 42 m. l.	Ischiadicus	" 55	50

2 h. 47—50 m. 0,65 mg Gift intravenös.

Unruhe, Athmung erlischt, Pupille contrahirt. Künstliche Lungenventilation.

2 h. 52 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.

2 h. 54 m. r. " " " "

2 h. 56 m. l. Ischiadicus " " "

2 h. 58 m. l.	Cervicalis	R. A. 60	55

Bei R. A. 30 8 Secunden gereizt — Paralyse. Herzschlag verschwindet.

2 h. 59 m. r.	Cervicalis	R. A. 60	55
3 h. 2 m. r.	Ischiadicus bloss gelegt und gereizt	" 60	—

Bei R. A. 30 20 Secunden gereizt — Paralyse.

0,6 mg pro kg, intravenös injicirt, lähmen die Phrenici vollständig; die motorischen Nerven erleiden die typischen Veränderungen.

Versuch XII.

Kaninchen ♀ 1600 g. (Magen gefüllt.)
Vorbereitung wie gewöhnlich.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 5 m.	l. Phrenicus	R. A. 50	45
2 h. 8 m.	r. "	" 60	55
2 h. 10 m.	l. Cervicalis	" 50	45
2 h. 12 m.	r. "	" 50	45
2 h. 15 m.	l. Phrenicus	" 55	50
2 h. 19 m.	l. Ischiadicus	" 60	50

2 h. 23—28½ m. 2,5 mg Gift intravenös.

Nach der Injection hört die Athmung auf. Pupille stark contrahirt. Künstliche Respiration.

2 h. 32 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.

2 h. 34 m. r. " " " "

2 h. 37 m. l. Cervicalis reagirt recht prompt bei R. A. 50, aber bei R. A. 30 4 Secunden gereizt — totale Paralyse.

2 h. 39 m. r. Cervicalis reagirt gut bei R. A. 55; bei R. A. 30 5 Secunden lang gereizt — totale Paralyse. Pupille allmählich weiter.

2 h. 42 m. l. Ischiadicus unerregbar bei R. A. 30.

Rechter Ischiadicus freipräparirt.

2 h. 45 m. r. Ischadicus R. A. 60 —

Bei R. A. 30 12 Secunden lang gereizt — Paralyse.

Beim Aussetzen der künstlichen Respiration kommt spontane Athmung nicht zu Stande, nur die Nasenflügel werden rhythmisch bewegt. Das Herz schlägt kräftig, die Extremitäten werden zeitweise spontan bewegt. Das Thier bis 3 h. 40 m. durch künstliche Respiration am Leben erhalten, die spontane Athmung kehrt jedoch nicht wieder. Durch Erdrosseln getödtet. Laparotomie. Das Zwerchfell, direct elektrisch gereizt, ist erregbar.

Die Giftmenge betrug 1,5 mg pro kg. Die Phrenici werden vollständig gelähmt; die spontane Athmung ist nicht vorhanden, nur die Nasenflügel werden rhythmisch bewegt. Die motorischen Nerven sind typisch verändert.

Versuch XIII.

Kaninchen ♀ 800 g.
Vorbereitung wie früher.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
1 h. 44 m.	l. Phrenicus	R. A. 50	45
1 h. 47 m.	r. "	" 60	55
1 h. 50 m.	l. Cervicalis	" 45	40
1 h. 51 m.	r. "	" 50	45
1 h. 53 m.	l. Ischiadicus	" 50	45

1 h. 59 bis 2 h. 3 m. 0,8 mg Gift intravenös.

Während der Injection: Pupille erst etwas erweitert, dann allmählich enger, schliesslich minimal eng. Nach der Injection cessirt die Athmung. Künstliche Respiration.

2 h. 6 m. l. Phrenicus unerregbar bei R. A. 20.
2 h. 8 m. r. " " " "
2 h. 9 m. l. Cervicalis R. A. 45 40
Bei R. A. 30 15 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 10 m. l. Ischiadicus " 45 —
Bei R. A. 30 15 Secunden tetanisirt — Paralyse.

2 h. 11 m. Spontane Athmung beginnt, dabei sind nur die Rippenheber und Nasenflügellevatoren thätig. Künstliche Respiration fortgesetzt.

2 h. 13 m. r. Cervicalis R. A. 55 —
Bei R. A. 30 13 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 18 m. Man lässt das Thier selbst athmen. Die accessorischen Athemmuskeln arbeiten, aber nach 30 Secunden sind sie schon erschöpft, und es treten allgemeine Krämpfe ein. Wieder künstliche Respiration.

2 h. 26 m. r. Cervicalis R. A. 60 50
Bei R. A. 30 14 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 31 m. l. Ischiadicus R. A. 50 45
Bei R. A. 30 14 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 38 m. r. Cervicalis (8 m. nach der vorigen Reizung) R. A. 55 50
Bei R. A. 30 13 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 35 m. l. Ischadicus (nach 6 m.) R. A. 50 45
Bei R. A. 30 12 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 40 m. l. Ischiadicus (nach 1 m.) noch paralytisch.
2 h. 42 m. r. Cervicalis (nach 6 m.) R. A. 55 50
Bei R. A. 30 10 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 44 m. l. Ischiadicus (nach 4 m.) R. A. 40 —
Bei R. A. 30 10 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 47 m. r. Cervicalis (nach 4 m.) R. A. 50 45
Bei R. A. 30 7 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 50 m. r. Cervicalis (nach 2 m.) R. A. 50 —
Bei R. A. 30 7 Secunden gereizt — Paralyse.
2 h. 52 m. l. Cervicalis R. A. 55 50
Bei R. A. 30 7 Secunden gereizt — Paralyse.

Nach einer Ruhe von 30 Secunden gereizt, ist der Nerv bei R. A. 30 minimal erregbar.

2 h. 57 m. Beide Phrenici minimal erregbar.

2 h. 59 m. Künstliche Respiration ausgesetzt, Zwerchfellathmung tritt ein, auch die accessorischen Muskeln betheiligen sich dabei.

3 h. 17 m. l. Phrenici minimal erregbar bei R. A. 50, 45, sowie 35.
3 h. 19 m. r. " ziemlich gut erregbar bei R. A. 60, 50 sowie 45.
Versuch aufgegeben.

1,0 mg pro kg intravenös injicirt; die Vergiftungserscheinungen sind nicht besonders ausgesprochen. Die Erschöpfbarkeit der Nerven und ihre Erholung werden etwas genauer untersucht. Die bis zur Paralyse erschöpften Nerven erholen sich schon nach 4 Minuten

langer Ruhe vollständig, nach 2 Minuten theilweise, aber nach 1 Minute noch fast gar nicht. Die Rippenheber arbeiten und unterhalten eine unvollständige Athmung, wenn die künstliche Lungenventilation unterbrochen wird; sie sind aber schon nach 30 Secunden langer Thätigkeit erschöpft.

Versuch XIV.

Kaninchen ♀ 870 g.

Vorbereitung wie gewöhnlich.

		Minimale Reaction.	Deutliche Reaction.
2 h. 15 m. l.	Phrenicus	R. A. 50	45
2 h. 18 m. r	"	" 55	50
2 h. 20 m. l.	Cervicalis	" 50	45
2 h. 23 m. r.	"	" 45	40
2 h. 24 m. l.	Ischiadicus	" 55	50

2 h. 31—34 m. 0,7 mg Gift intravenös.

Athmung sistirt, Pupille verengert. Künstliche Respiration.

2 h. 37 m. l. Phrenicus reagirt einigemal bei R. A. 50 ziemlich kräftig, aber danach nur ganz schwach.

2 h. 38 m. r. Phrenicus unerregbar bei R. A. 30.

2 h. 39 m. l. " bei R. A. 30 gereizt, reagirt einigemal, danach paralytisch.

2 h. 42 m. Beim Aussetzen der künstlichen Athmung arbeiten die Rippen- und Nasenflügelheber.

Künstliche Respiration fortgesetzt.

2 h. 44 m. l.	Ischiadicus	R. A. 55	50

Bei R. A. 30 15 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 47 m. l.	Cervicalis	R. A. 55	50

Bei R. A. 30 9 Secunden gereizt — Paralyse. Pupille etwas weiter.

2 h. 49 m. r.	Cervicalis	R. A. 55	50

Bei R. A. 30 11 Secunden gereizt — Paralyse.

2 h. 55 m. l. Phrenicus ziemlich gut erregbar bei R. A. 55 und 50.

Künstliche Respiration aufgehoben, Zwerchfellathmung wird spontan ausgeführt, obwohl schwach.

2 h. 57 m. r. Phrenicus kaum erregbar bei R. A. 40, sowie bei 30.

2 h. 58 m. Spontane Athmung hört auf. Tod ohne Krämpfe.

Bei kleinen Gaben von 0,2—0,3 mg pro kg Kaninchen, welche bei ungefesselten Thieren nicht tödtlich sind, aber sehr schwere Athemstörung verursachen, ist die elektrische Erregbarkeit der Phrenici nicht verändert. Daraus kann man schliessen, dass die Athemstörung von einer Veränderung des Athemcentrums abhängig ist. Aber bei einer Gabe, welche Athemstillstand hervorruft und in Folge dessen sicher tödtlich ist, finden wir bei elektrischer Reizung die Phrenici meist total gelähmt. Nur zuweilen sind sie anfänglich ganz schwach erregbar und werden erst nach mehr-

maliger elektrischer Reizung gelähmt (Versuch VIII, IX und XIV). Diese Erscheinung ist wahrscheinlich in der Weise zu erklären, dass der Phrenicus während der Apnoe bei der künstlichen Ventilation sich von seiner Erschöpfung erholt und electrisch erregbar wird. Bei der Phrenicuslähmung befinden sich die motorischen Nerven in einem ganz eigenthümlichen Zustande, den wir zuerst bei den motorischen Nerven des Frosches beobachtet haben; die motorischen Nerven reagiren gegen schwache Reize fast wie normal, aber wenn sie einige Secunden lang mit stärkerem Strome tetanisirt werden, so verlieren sie allmählich ihre Erregbarkeit und werden schliesslich gelähmt; nach einer Ruhe von mehreren Minuten kehrt aber die Nervenerregbarkeit wieder zurück. Dass die elektrische Reizung allein keine so starke Erschöpfung des Nerven hervorbringt, konnten wir an anderen hier nicht mitgetheilten Versuchen feststellen, in denen Phrenicus, Ischiadicus und Ansa cervicalis VI 30 bis 60 Secunden lang bei R. A. 30 cm tetanisirt wurden. So sehen wir, dass der Phrenicus, der ohne Ruhe fortwährend arbeiten muss und arbeitet, erst gelähmt wird, wenn er in den oben beschriebenen leicht erschöpfbaren Zustand versetzt wird.

Zu der Zeit, in der der Phrenicus total unerregbar ist, scheint das Athemcentrum noch nicht vollständig gelähmt zu sein, weil die accessorischen Athemmuskeln, hauptsächlich die Rippen- und Nasenflügelheber noch arbeiten und eine mangelhafte Athmung unterhalten, wenn man die künstliche Lungenventilation unterbricht. Die Athemstörung aber, welche bei der nicht tödtlichen Vergiftung mit Andromedotoxin vorkommt, scheint durch eine centrale Ursache hervorgerufen zu sein, weil dabei keine Veränderung der elektrischen Erregbarkeit des Phrenicus zu constatiren ist.

Dass die Muskelsubstanz nicht gelähmt ist, das konnten wir an Froschmuskeln bestätigen. Man kann sich auch davon überzeugen, dass der Zwerchfellmuskel selbst nicht gelähmt ist, wenn man ihn, nachdem beide Phrenici total unerregbar geworden sind, durch Laparotomie blosslegt und direct elektrisch reizt.

Unsere Versuche führen zu folgenden Schlussfolgerungen:

1) Andromedotoxin in passender Dosis steigert die Erschöpfbarkeit der motorischen Nerven derartig, dass sie gegen den elektrischen sowie Willensreiz zunächst zwar ganz wie normal reagiren, durch einen kurzdauernden starken Reiz aber völlig gelähmt werden und nach der Ruhe in einer gewissen Zeit ihre Erregbarkeit wieder erlangen. Diese Veränderung beobachtet man bei den motorischen Nerven des Frosches sowie des Kaninchens.

2) Bei der nicht tödtlichen Vergiftung des Kaninchens ist die Athemstörung durch eine centrale Ursache bedingt. Der Phrenicus ist dabei in seiner elektrischen Erregbarkeit nicht verändert.

3) Die Todesursache bei Kaninchen nach der Andromedotoxinvergiftung ist Athemstillstand, hervorgerufen durch Phrenicuserschöpfung; dabei ist die Erregbarkeit des Athemcentrums noch nicht völlig erloschen.

Herrn Prof. Takahashi sind wir für seine sorgfältige Beihilfe hier zu Dank verpflichtet.

XVII.

Ueber Resorption von Kohlehydraten von der Schleimhaut des Rectums.

Von

Dr. Felix Reach.

(Mit 1 Curve.)

Ueber die Verwendbarkeit der Kohlehydrate zur Rectalernährung liegen bisher Untersuchungen vor von Voit und Bauer[1*]), S. Schönborn[2]), H. Strauss[3]), v. Leube[4]) und Plantenga[5]).

Voit und Bauer brachten einem 30 kg schweren Hunde 50 g Stärke in Kleisterform in das Rectum und beobachteten, dass sich das Amylum unter Zuckerbildung im Darme umsetzte und dass der einen Tag nach der Application des Klysmas entleerte Koth weder Amylum noch Zucker enthielt.

Leube, der später ebenfalls den Werth der Stärkeklystiere zum Gegenstand von Untersuchungen machte, kam zu etwas minder günstigen Resultaten. Er fand stets grössere oder kleinere Amylummengen im Stuhle und konnte nach 12 Stunden noch 4—25 Proc. des eingespritzten Kohlehydrates nachweisen. Er sagt unter anderem: „Meine eigenen Untersuchungen über die Anwendbarkeit und Wirkung der Amylumklystiere ergaben ebenfalls ein über Erwarten günstiges Resultat. Die vorherige Ueberführung des Amylums in Kleister, um die Cellulosehülle der Starkekörner zu sprengen und die Stärkegranulose freizumachen, erwies sich als unpractisch, indem eine zu consistente Masse sich bildet, als dass sie sich als Material für Nährklystiere eignete. Es wurde daher die für letztere zu benutzende Stärke in Wasser (oder Milch) eingerührt und ohne Weiteres in das Rectum injicirt. Bringt man auf diese Weise 50—100 g Amylum (in 300 Wasser) in den Mastdarm, so werden solche Stärkeklystiere beliebig lang retinirt.“

Schönborn fand, dass per Klysma verabreichter Zucker sehr bald aus dem Darmkanal verschwindet. Schon eine Stunde nach dem Klystier war nur mehr ein geringer Theil der Zuckermenge im Stuhle wiederzufinden. Er schliesst daraus, dass Zuckerklystiere (wofern der Patient das Klysma gut hält und nicht mit starker Darmreizung darauf reagirt) dem Organismus fast vollständig als Nahrung zu Gute kommen.

*) Die kleinen Ziffern im Text beziehen sich auf das am Schlusse befindliche Litteraturverzeichniss.

Strauss stellt sich zur Frage der Resorption des Zuckers im Darmkanale anders. „Sicherlich ist", sagt er, „ein Theil des im Klysma fehlenden Zuckers nicht der Resorption, sondern der Vergährung anheimgefallen. Denn ich habe bei meinen Untersuchungen wiederholt im Klysmastuhle einen positiven Ausfall der Milchsäurereaction mit der von mir angegebenen Modification der Uffelmann'schen Reaction nachweisen können; sodann habe ich im Brutofen sehr häufig festgestellt, dass diarrhoische Stühle in 6 bis 12 Stunden aus Zucker ein Gasquantum produciren können, das ihrem eigenen Volumen mindestens äquivalent ist". Er unterlässt aus dem genannten Grunde die quantitative Untersuchung der Fäces als nicht maassgebend. Dabei spricht er den Zuckerklysmen einen hohen Werth zu und hält es für möglich, dass Traubenzucker bei rectaler Darreichung rascher resorbirt werde, als bei solcher per os.

Leube hält die Zersetzung des Zuckers deshalb für kein grosses Hinderniss für die Resorption, weil nach ihm diese letztere sehr rasch von statten geht. (In der ersten Stunde sollen 60 bis 90 Proc. aufgesaugt werden).

Platenga widerspricht ebenfalls der Ansicht von der starken Zersetzung des Zuckers auf Grund von Untersuchungen, von denen noch genauer die Rede sein wird, und findet durch Bestimmung der im Stuhle wieder ausgeschiedenen Zuckermengen, dass Rohrzucker aus Klystieren sehr schnell resorbirt werde. Von 100 g Zucker war in einigen seiner Versuche nach $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden im Stuhle nichts mehr nachweisbar; kleinere Mengen verschwanden oft schon in der ersten halben Stunde.

Alle Autoren stimmen mithin über den hohen Werth der Zuckerklysmen überein, und auch den Stärkeklystieren wird grosser Werth zugesprochen. Indessen sieht man, dass alle Untersucher bis auf Strauss die nicht im Stuhle wiedererscheinende Menge als ganz resorbirt ansahen, und auch der letztgenannte Autor giebt kein Mittel an, um wirklich nachzuweisen, dass beträchtliche Mengen von Zucker resorbirt werden, sondern stützt seine Anschauungen nur auf die Gewichtszunahme zweier Patienten.

Um der Frage nach der Resorption von Kohlehydraten im Dickdarme und dem Werthe dieser Klystiere näher treten zu können, bedarf es offenbar eines anderen Zeichens als des Fehlens dieser Substanzen in dem nach den Klystieren entleerten Kothe und der blossen klinischen Beobachtung, bedarf es eines directen Zeichens für den Eintritt der Kohlehydrate in den

Stoffwechsel. Nun wissen wir, dass die Kohlehydrate, in den Organismus eingeführt, der Verbrennung sehr rasch anheimfallen und dass sie bei dieser Verbrennung, entsprechend ihrer elementaren Zusammensetzung, das Verhältniss der gebildeten Kohlensäure zum verbrauchten Sauerstoff, also den respiratorischen Quotienten, ändern. Dieser wächst durch Eintreten von Kohlehydraten in den Stoffwechsel schnell und nähert sich der Grösse 1. Bei sonst gleichen Umständen wird mithin — nach Application eines Kohlehydratklystiers — das Ansteigen des respiratorischen Quotienten ein Zeichen für die Aufnahme von Kohlehydrat in den Organismus bilden.

Im Folgenden soll nun zunächst über Versuche berichtet werden, in welchen versucht wurde, den Werth der Kohlehydratklystiere durch die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels festzustellen. Herr Professor Naunyn hat mir bereitwilligst gestattet, diese Versuche an seiner Klinik auszuführen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Zur Untersuchung kam die Wirkung von Klystieren, welche 60 g Traubenzucker oder eben so viel Rohrzucker oder Maltose oder Dextrin in 120—200 ccm destillirten Wassers enthielten, dann Klystiere aus 100 g reiner Stärke in 300 ccm destillirten Wassers. Ferner wurden Versuche gemacht, bei denen 60 g Traubenzucker oder Rohrzucker nicht per rectum, sondern per os gegeben wurden (Trinkversuche), und endlich Leerversuche, in denen überhaupt nichts zugeführt wurde. Diese Leerversuche waren deshalb nöthig, weil der respiratorische Quotient im Zustande der Nüchternheit (wie ja schon vielfach festgestellt) keineswegs ein constanter ist, sondern mit zunehmendem Hungerzustand sinkt (in Folge der Abnahme des Glykogenvorrathes).

Die Versuche wurden an einem 27jährigen Mann angestellt, welcher mit Klagen über allgemeine Schwäche in der Ambulanz der Strassburger medicinischen Klinik erschienen war. Er zeigte sich als körperlich und geistig wenig entwickelt, maass 152 cm und wog ca. 49 kg. Er erwies sich im Verlaufe der Versuche als sehr willig und für diese Untersuchungen recht geeignet. Diese Versuchsperson war aus mehreren Gründen des leichtesten Grades von Hypothreoidismus verdächtig, weshalb er während seines Spitalaufenthaltes eine Zeitlang Thyreoid erhielt. Darauf soll weiter unten eingegangen werden.

Die Klystiere wurden mittelst Spritze und mehrere cm in das Rectum vorgeschobenem Nélatonkatheter gegeben. Für die Entleerung des Darmes war meist durch ein vorheriges Reinigungsklystier gesorgt worden. Unser Mann vertrug die Klysmen gut; nur selten erfolgte Stuhlgang vor Beendigung des 3—4 Stunden dauernden Versuches.

Die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels geschah nach der Methode Zuntz-Geppert[6]). Alle Versuche wurden am vollständig nüchternen Manne begonnen. (Letzte Mahlzeit stets 12—14 Stunden vorher). Zunächst wurde durch eine oder zwei Probenahmen der Exspirationsluft der Nüchternwerth festgestellt; hierauf erhielt der Mann die betreffende Kohlehydratmenge per os oder per rectum, worauf durch 2—4 Stunden weitere Probenahmen gemacht wurden. Bei den Leerversuchen wurden in analoger Weise während eines Zeitraumes von 2 bis 4 Stunden mehrere Probenahmen der Exspirationsluft entnommen.

Die Dauer der einzelnen Probenahmen war Anfangs 12—15 Minuten, später wurde ihre Dauer herabgesetzt (bis zu 6 Minuten) und dafür ihre Anzahl erhöht, doch wurden (aus unten ersichtlichen Gründen) auch weiterhin Versuche mit längerwährenden Probenahmen eingeschaltet.

Es muss ausdrücklich bemerkt werden, dass auch bei den kürzesten Probenahmen der Mann stets längere Zeit vorher am Apparate geathmet hatte. Alle Versuche wurden bei vollkommener Ruhe (Horizontallage auf einem Sopha) angestellt.

Die Analysen der Exspirationsluft sind Doppelanalysen; nur gut übereinstimmende wurden verwerthet.

Als unmittelbares Ergebniss dieser Versuche wollen wir zunächst nur die respiratorischen Quotienten (R. Q.) betrachten.

I. Versuche mit 60 g Traubenzucker.

a. Verabreichung per os.

Versuch Nr. IV: R. Q. um 7 h. 43 m. 0,792.
Verabreichung des Zuckers um 8 h. — m.
R. Q. um 8 h. 22 m. 0,799
" " 8 h. 53 m. 0,800
" " 9 h. 28 m. 0,879
" " 10 h. 7 m. 0,874
" " 10 h. 58 m. 0,814

Versuch Nr. XV: R. Q. um 7 h. 48. 0,715.
Verabreichung des Zuckers um 7 h. 51 m.
R. Q. um 8 h. 10 m. 0,744
" " 8 h. 43 m. 0,763
" " 9 h. 12 m. 0,770
" " 9 h. 44 m. 0,824
" " 10 h. 15 m. 0,784
" " 11 h. 6 m. 0,775.

Beide Versuche zeigen übereinstimmend als Zeichen der gesteigerten Kohlehydratverbrennung ein Wachsen des R. Q. unmittelbar nach Aufnahme des Zuckers. Der höchste Werth, der in beiden Versuchen in die zweite Stunde fällt, überragt den Nüchternwerth um 0,087 beziehungsweise 0,101. Weiterhin werden die R. Q. wieder kleiner.

b. Verabreichung per rectum.

Versuch Nr. V:	Versuch Nr. VIII:
R. Q. um 7 h. 45 m. 0,812.	R. Q. um 7 h. 23 m. 0,858.
Zuckerklystier um 8 h. 17 m.	Zuckerklystier um 7 h. 43 m.

R. Q. um	8 h.	36 m.	0,789	R. Q. um 8 h. — m.	0,801
" "	9 h.	13 m.	0,812	" " 8 h. 30 m.	0,801
" "	10 h.	7 m.	0,843	" " 9 h. 5 m.	0,880
" "	10 h.	39 m.	0,835.	Stuhlgang 9 h. 30 m.	
				R. Q. um 9 h. 56 m.	0,869.

Versuch Nr. XXIII: R. Q. um 7 h. 18 m. 0,771
" " 7 h. 42 m. 0,778
Zuckerklystier um 7 h. 50 m.
R. Q. um 8 h. 14 m. 0,768
" " 9 h. 24 m. 0,772
" " 10 h. 20 m. 0,753.

Hier ist das Verhalten ein wesentlich anderes als bei den Trinkversuchen. Wir sehen hier unmittelbar nach der Verabreichung ein mehr oder weniger deutlich ausgesprochenes Absinken des R. Q., wie wir es ähnlich bei den Leerversuchen weiter unten als Regel finden werden. Weiterhin aber steigt der R. Q. wieder, um sich über den Anfangswerth zu erheben und ungefähr ebenso spät nach der Verabreichung des Zuckers wie bei den Trinkversuchen wieder abzunehmen. Diese Kohlehydratwirkung ist hier jedoch keineswegs so stark wie bei den Trinkversuchen. Selbst wenn wir den Höhepunkt nicht vom Nüchternwerthe, sondern vom niedrigsten nach dem Klystiere und vor dem Anstieg gefundenen Werthe aus messen, erhalten wir doch nur in einem der Versuche (VIII) eine Differenz, die der kleineren oben (bei den Trinkversuchen) erhaltenen nahekommt, nämlich 0,079; in den beiden anderen Versuchen ist diese Differenz erheblich kleiner, nämlich 0,054 und 0,037. Die Klystiere wurden gut gehalten und nur in einem der Versuche vor Beendigung desselben entleert.

Wir können aus diesen Versuchen schliessen, dass Traubenzucker bei rectaler Verabreichung später in den Stoffwechsel eintritt (also wohl auch langsamer resorbirt wird) und den R. Q. weniger erhöht (also wohl auch in geringerer Menge aufgenommen wird) als bei Gabe per os.

II. Versuche mit 60 g. Rohrzucker.

a. Verabreichung per os.

Versuch Nr. I:				Versuch Nr. III.			
R. Q. um	7 h.	51 m.	0,768	R. Q. um	7 h.	42 m.	0,886
Verabreichung d. Zuckers	8 h.	25 m.		Verabreichung d. Zuckers	7 h.	51 m.	
R. Q. um	8 h.	47 m.	0,859	R. Q. um	8 h.	15 m.	0,990
" "	9 h.	19 m.	0,855	" "	8 h.	56 m.	0,952
" "	9 h.	49 m.	0,875	" "	9 h.	28 m.	0,923
" "	10 h.	26 m.	0,803.	" "	10 h.	58 m.	0,890.

Versuch Nr. XVII: R. Q. um 7 h. 16 m. 0,818
" " 7 h. 36 m. 0,821
Verabreichung des Rohrzuckers 7 h. 42 m.
Q. Q. um 7 h. 57 m. 0,925
" " 8 h. 25 m. 0,839
" " 8 h. 56 m. 0,882
" " 9 h. 19 m. 0,914
" " 9 h. 44 m. 0,859
" " 10 h. 9 m. 0,859
" " 10 h. 38 m. 0,820.

Hier steigt der R. Q. noch rascher als bei den Traubenzucker-Trinkversuchen. Er ist im Maximum um 0,104, 0,104 und 0,127 grösser als der letzte Nüchternwerth. Der Verlauf des Steigens und Fallens ist hier nicht ganz so regelmässig wie bei den Traubenzuckerversuchen.

b. Verabreichung per rectum.

Versuch Nr. II:
R. Q. um 7 h. 48 m. 0,829
Zuckerklystier um 8 h. 4 m.
R. Q. um 8 h. 25 m. 0,819
" " 8 h. 56 m. 0,857
" " 10 h. 21 m. 0,830
" " 10 h. 57 m. 0,847.

Versuch Nr. X:
R. Q. um 7 h. 30 m. 0,785
Zuckerklystier um 7 h. 43 m.
R. Q. um 8 h. 4 m. 0,818
" " 8 h. 33 m. 0,810
" " 9 h. 3 m. 0,845
" " 9 h. 39 m. 0,783
" " 10 h. 17 m. 0,785.

Versuch Nr. XVI:
R. Q. um 7 h. 34 m. 0,740
" " 7 h. 49 m. 0,748
Zuckerklystier um 7 h. 55 m.
R. Q. um 8 h. 13 m. 0,832
" " 8 h. 41 m. 0,787
" " 9 h. 9 m. 0,799
" " 9 h. 39 m. 0,817
" " 10 h. 10 m. 0,813
" " 10 h. 57 m. 0,785.

Versuch Nr. XXV:
R. Q. um 8 h. 10 m. 0,846
Zuckerklystier um 8 h. 30 m.
R. Q. um 8 h. 50 m. 0,835
" " 9 h. 32 m. 0,818
9 h. 45 m. Stuhlgang
R. Q. um 10 h. 23 m. 0,849.

Von diesen vier Versuchen zeigen nur zwei das vorhin gefundene Absinken des R. Q. unmittelbar nach dem Klystiere, während der Anstieg bei allen vieren deutlich vorhanden ist, aber hinter dem bei den Trinkversuchen weit zurückbleibt. Dieser Anstieg (gerade so gemessen wie bei den Versuchen mit Traubenzucker) beträgt im Versuche II 0,038, im Versuche X 0,060, im Versuche XVI 0,084 und im Versuche XXV 0,031. Im Ganzen zeigen die Versuche dieser Reihen untereinander keineswegs so weit gehende Uebereinstimmung wie die Traubenzuckerversuche, ja bei dem Versuche XXV ist die Kohlehydratwirkung nur undeutlich zu erkennen.

III. Klystierversuche mit 60 g. Maltose.

Versuch Nr. IX:

R. Q. um 7 h. 31 m. 0,775
Zuckerklystier um 7 h. 53 m.
R. Q. um 8 h. 7 m. 0,772
" " 8 h. 46 m. 0,803
" " 9 h. 39 m. 0,761.

Versuch Nr. XII:

R. Q. um 7 h. 26 m. 0,793
Zuckerklystier um 7 h. 46 m.
R. Q. um 8 h. 16 m. 0,767
" " 8 h. 49 m. 0,751
" " 9 h. 20 m. 0,816
" " 9 h. 55 m. 0,787
" " 10 h. 28 m. 0,780.

Auch hier sehen wir als deutliche Kohlehydratwirkung den Anstieg des R. Q., der auch hier hinter dem bei den Trinkversuchen mit Trauben- und Rohrzucker erhaltenen weit zurückbleibt, ferner den nach einiger Zeit erfolgenden Abfall des R. Q.

IV. Klystierversuche mit 60 g. Dextrin in 200 ccm Wasser.

Versuch Nr. VI:

R. Q. um 7 h. 32 m. 0,839
Dextrinklystier um 7 h. 55 m.
R. Q. um 8 h. 16 m. 0,802
" " 9 h. 8 m. 0,811
" " 9 h. 41 m. 0,839
" " 10 h. 18 m. 0,828
" " 10 h. 52 m. 0,848.

Versuch Nr. XIX:

R. Q. um 7 h. 19 m. 0,726
" " 7 h. 42 m. 0,737
Dextrinklystier um 7 h. 55 m.
R. Q. um 8 h. 25 m. 0,745
" " 8 h. 55 m. 0,768
" " 9 h. 27 m. 0,817
" " 9 h. 55 m. 0,802
" " 10 h. 25 m. 0,766
" " 11 h. 2 m. 0,773.

Versuch Nr. XXII:

R. O. um 7 h. 20 m. 0,749
" " 7 h. 43 m. 0,718
Dextrinklystier um 7 h. 53 m.
R. Q. um 8 h. 21 m. 0,750
" " 8 h. 52 m. 0,733
" " 9 h. 27 m. 0,765
" " 9 h. 57 m. 0,775
" " 10 h. 31 m. 0,799
" " 11 h. 14 m. 0,740
" " 11 h. 31 m. 0,754.

Versuch Nr. XXIV:

R. Q. um 7 h. 18 m. 0,822
" " 7 h. 29 m. 0,783
Dextrinklystier um 7 h. 37 m.
R. Q. um 8 h. 4 m. 0,819
" " 8 h. 37 m. 0,771
" " 9 h. 37 m. 0,773
" " 10 h. — m. 0,771
" " 10 h. 37 m. 0,731.

Im Versuche XXIV ist nur ein schwaches und vorübergehendes Wachsen des R. Q. zu constatiren. In den drei anderen Versuchen beträgt die Steigerung 0,046, 0,080 und 0,099. Das Kleinerwerden tritt hier später auf als in den Zuckerklystierversuchen.

V. Klystierversuche mit einer Suspension von 100 g Amylum in 300 ccm Wasser.

Versuch Nr. XVIII:

R. Q. um 7 h. 22 m. 0,721
" " 7 h. 46 m. 0,741
Stärkeklystier um 7 h. 53 m.

Versuch Nr. XX:

R. Q. um 7 h. 4 m. 0,769
" " 7 h. 36 m. 0,751
Stärkeklystier um 7 h. 55 m.

R. Q.	um	8 h.	18 m.	0,746	R. Q. um	8 h.	25 m.	0,709
"	"	8 h.	44 m.	0,735	" "	8 h.	56 m.	0,699
"	"	9 h.	20 m.	0,776	" "	9 h.	27 m.	0,778
"	"	9 h.	55 m.	0,771	" "	9 h.	55 m.	0,737
"	"	10 h.	26 m.	0,759	" "	10 h.	28 m.	0,739
"	"	10 h.	56 m.	0,749.	" "	11 h.	2 m.	0,750
					" "	11 h.	36 m.	0,709.

Versuch Nr. XXI: R. Q. um 7 h. 26 m. 0,755
" " 7 h. 47 m. 0,753
Stärkeklystier um 7 h. 56 m.
R. Q. um 8 h. 17 m. 0,696
" " 8 h. 56 m. 0,752
" " 9 h. 26 m. 0,742
" " 10 h. — m. 0,743
" " 10 h. 34 m. 0,741
" " 11 h. 12 m. 0,740.

Zu diesen Versuchen XVIII, XX und XXI (Figur 5) ist zunächst zu bemerken, dass die Versuchsperson sich zu dieser Zeit (wie auch bei den Dextrinversuchen XIX und XXII) auf reiner Fleisch-Fett-Diät befand, eine Maassnahme, die mit diesen Versuchen nicht in directem Zusammenhang steht, sondern ihre Ursache in Experimenten hat, die gleichzeitig von anderer Seite an demselben Manne vorgenommen wurden. Daraus erklärt es sich, dass wir bei dieser Reihe die niedrigsten R. Q. finden, ja dass sogar Werthe wie 0,696 und 0,699 vorkommen.

Die Stärke wurde mit Rücksicht auf die oben (S. 231) citirten Sätze Leube's in Form einer Suspension gegeben, da es sich um die Prüfung der Leube'schen Angaben über den hohen Wert dieser Nährklystiere handelte.

Die angeführten Zahlen zeigen nun, dass der R. Q. trotz der verabreichten Stärke zunächst bedeutend abnimmt, um später für kurze Zeit wieder anzuwachsen. Dass dabei nicht etwa eine stärkere Kohlehydratwirkung durch die Fleischfettdiät verwischt wurde beweisen, die bei gleicher Diät angestellten Dextrinversuche XIX und XXII. — Die Uebereinstimmung der einzelnen Stärkeversuche untereinander ist eine gute.

Mit diesen Stärkeversuchen können bis zu einem gewissen Grade einige Versuche von Magnus-Levy[6]) verglichen werden. Derselbe fand z. B. nach Verabreichung von 85 g Weissbrot — also bedeutend weniger Stärke als in unseren Versuchen — bereits in einer halben Stunde ein starkes Ansteigen des R. Q., das weiterhin noch zunahm. Ich gebe hier aus einem seiner Versuche (Specialtabelle XXIV) einige bezügliche Werthe: Nüchternwerth des R. Q.

0,71; mittlere Werthe für die 1., 2., 3. und 4. Stunde nach der Verabreichung 0,79, 0,84, 0,86 und 0,75. Der Unterschied ist mithin sehr ausgesprochen. Freilich hat Magnus-Levy die Stärke in ganz anderer Form verabreicht als ich. Immerhin scheint mir der Vergleich seiner und meiner Versuche zu zeigen, dass auch viel weniger als 100 g Amylum den R. Q. deutlich steigern, wenn die Stärke wirklich resorbirt wird, dass dies aber bei rectaler Application in Suspensionsform nicht der Fall ist.

VI. Leerversuche.

Versuch Nr. VII:

R. Q.	um	7 h. 47 m.	0,815
"	"	8 h. 30 m.	0,773
"	"	9 h. 53 m.	0,768.

Versuch Nr. XI:

R. Q.	um	7 h. 38 m.	0,744
"	"	8 h. 7 m.	0,777
"	"	8 h. 42 m.	0,758
"	"	9 h. 21 m.	0,735.

Versuch Nr. XIII:

R. Q.	um	7 h. 28 m.	0,797
"	"	8 h. 1 m.	0,770
"	"	10 h. 23 m.	0,778
"	"	10 h. 51 m.	0,774.

Versuch Nr. XIV:

R. Q.	um	7 h. 20 m.	0,780
"	"	7 h. 45 m.	0,758
"	"	8 h. 11 m.	0,777
"	"	8 h. 42 m.	0,715
"	"	9 h. 44 m.	0,758
"	"	10 h. 19 m.	0,737
"	"	10 h. 48 m.	0,748
"	"	11 h. 16 m.	0,720.

Im Ganzen zeigen diese Versuche neuerdings, dass der R. Q. mit zunehmendem Hungerzustand fällt. Steigerungen kommen ausnahmsweise hin und wieder vor, aber viel weniger intensiv und weniger andauernd als bei den Versuchen mit Verabreichung von Kohlehydraten.

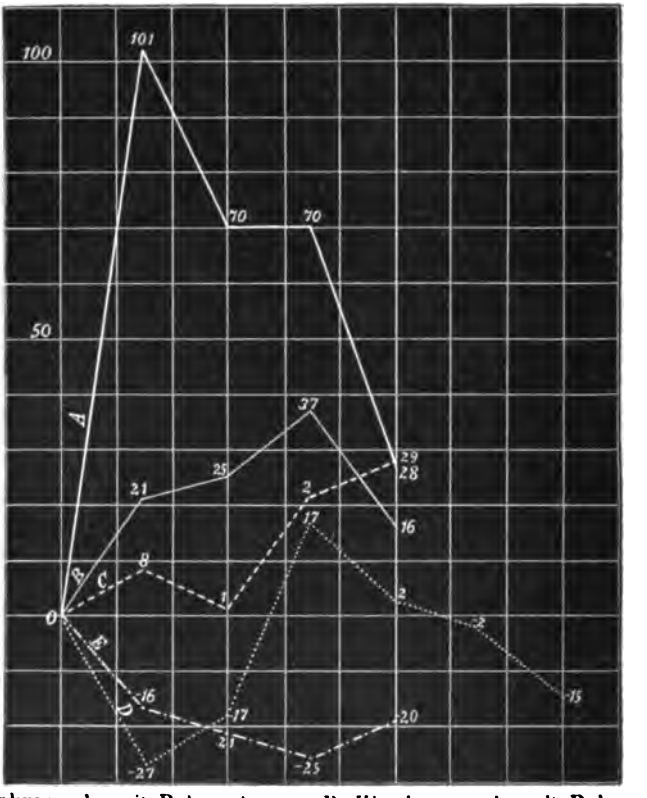
Der besseren Uebersicht halber sind die gewonnenen Resultate auch in Curvenform auf der umstehenden Figur verzeichnet. In dieser Figur stellt jede Curve eine Reihe zusammengehöriger Versuche dar. Um die Figur nicht zu sehr zu compliciren, sind dabei die Traubenzucker- und die Maltoseversuche weggelassen.

Diese Curven wurden auf folgende Art gewonnen. Als Nullpunkt wurde in jedem Trink- und Klystierversuch der letzte Nüchternwerth, bei den Leerversuchen der erste R. Q. des betreffenden Versuches angenommen. Die Differenzen von diesem Anfangswerth wurden für Intervalle von je 30 Minuten interpolirt; dabei galt als Ausgangszeit in den Trink- und in den Klystierversuchen der Moment der Kohlehydratverabreichung. Die auf den gleichen Zeitpunkt fallenden Interpolationswerthe wurden gemittelt und diese Mittelwerthe in die Curven eingetragen. Es bedeutet eine Längeneinheit — d. i. der hundertste Theil der Strecke von 0 bis 100 — in der Ordinate die Differenz von 0,001 in R. Q. und in der Abscisse 2 Minuten.

Wir sehen nun den R. Q. bei den Rohrzucker-Trinkversuchen (Curve A) rasch und intensiv ansteigen, um bald darauf wieder

etwas langsamer abzufallen. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den Leerversuchen (Curve E) ein Absinken, das in den ersten Morgenstunden am stärksten ist und nach einiger Zeit nachlässt.

Zwischen diesen beiden Curven liegen die für die Klystierversuche. Als deutliche Kohlehydratwirkung zeigen sowohl die mit Rohr-



A. Trinkversuche mit Rohrzucker. B. Klystierversuche mit Rohrzucker.
C. Klystierversuche mit Dextrin. D. Klystierversuche mit Amylum.
E. Leerversuche.

zucker (Curve B) als auch die mit Dextrin (Curve C) angestellten Versuche das Zunehmen des R. Q., bei den ersteren rascher, bei den letzteren anhaltender. Der Unterschied von den Trinkversuchen einerseits und den Leerversuchen andererseits ist dabei sehr ausgesprochen. Auf ein Detail muss besonders hingewiesen werden. Die Curve für die Rohrzuckerklystierversuche bleibt nicht nur im Anfange, sondern während des ganzen Verlaufs unterhalb der der Trinkversuche. Nach der ganzen Gestalt der Curven wird man an-

nehmen müssen, dass bei den Klystierversuchen das Kohlehydrat nicht nur langsamer, sondern auch in geringerer Menge in den Stoffwechsel eintritt.

Die Stärkeversuche (Curve D) ergeben Anfangs ein ähnliches Absinken des R. Q. wie die Leerversuche. (Dass dieses Absinken in der ersten halben Stunde sogar ein wenig stärker ist als bei den Leerversuchen, ist wohl ein Zufall, hauptsächlich dadurch herbeigeführt, dass einer der Leerversuche gerade im Anfange eine ausnahmsweise Schwankung nach oben und überhaupt einen niedrigen Anfangswerth zeigt.) Nach diesem Absinken zeigt sich ein Anstieg, der jedoch nur bis in die zweite Stunde währt, worauf ein neuerlicher Abfall folgt. Dieser letztere Umstand ist von besonderer Bedeutung. Hiervon wie von den weiteren Schlussfolgerungen aus diesen Resultaten soll am Schlusse der Arbeit die Rede sein.

Die berichteten Versuche können auch noch in anderer Weise verwerthet werden. Wir wissen aus vielfachen Untersuchungen, dass Nahrungsaufnahme den respiratorischen Gaswechsel steigert (wie ein Theil der Autoren annimmt, in Folge der Verdauungsarbeit).

Es dürfte nun nicht ohne Interesse sein, nachzusehen, wie sich in dieser Beziehung bei unseren Versuchen die Aufnahme per rectum zu der per os verhält. Liefert erstere in ähnlicher Weise gesteigerte Werthe oder nicht?

Zum Vergleiche mit unseren Versuchen in dieser Beziehung sind die schon oben erwähnten von Magnus-Levy[6]) besonders geeignet; dieser Autor stellte bei sehr ähnlicher Versuchsanordnung eine grosse Reihe von Untersuchungen über den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf den respiratorischen Gaswechsel an. Auf seine Resultate wird deshalb im Folgenden verwiesen werden.

Die vorliegenden Experimente sind eigentlich nicht zum Zwecke der Lösung dieser Frage unternommen, es wird vielmehr das gewonnene Zahlenmaterial nur nebenbei zu ihrer Beantwortung herangezogen; daher sind die Versuche auch nicht durchweg für diesen Zweck geeignet; diejenigen, bei welchen die Probenahme weniger als 8 Minuten währte, sind bei der nun folgenden Besprechung ausgeschieden; aber auch bei den übrigen muss um so grössere Vorsicht in den Schlussfolgerungen walten, je kürzer die Zeit ist, während welcher die Exspirationsluft zur Analyse entnommen wurde.

Es muss nun nochmals an das erinnert werden, was oben von unserer Versuchsperson gesagt war. Der Mann wurde während seines Spitalaufenthaltes als des leichtesten Grades von Hypothreoidismus verdächtig mit Thyreoid behandelt, und zwar fällt der Beginn dieser Therapie zwischen die Versuche VII und VIII in eine dreiwöchige Pause, die

damals aus äusseren Gründen eintrat. Diese Behandlung hat nun, wie wir aus mehrfachen Untersuchungen wissen, häufig eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels zur Folge. Dieser Einfluss der Thyreoidindarreichung drückt sich auch an den Nüchternwerthen unserer Versuche, die zusammen einen Zeitraum von über 2 Monaten einnehmen, aus. Davon wird weiter unten anhangsweise gesprochen werden. Hingegen ruft das natürlich keine Veränderung des respiratorischen Gaswechsels während der einzelnen, nur einige Stunden dauernden Versuche hervor, so dass es hier von keiner grösseren Bedeutung ist.

Es folgen nunmehr zuerst die Minutenwerthe für Kohlensäurebildung und Sauerstoffverbrauch bei den Leerversuchen.

Nummer des Versuchs	Nummer der Probenahme	Zeit der Probenahme	Dauer in Minuten	R. Q.	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute
VII	1	7 h. 47 m.	16	0,815	146,9	180,3
	2	8 h. 30 m.	16½	0,773	134,1	173,5
	3	9 h. 53 m.	16	0,768	129,5	168,7
IX	1	7 h. 38 m.	12	0,744	155,2	208,7
	2	8 h. 7 m.	12	0,777	152,5	196,2
	3	8 h. 42 m.	12	0,758	148,6	196,1
	4	9 h. 21 m.	14	0,735	145,3	197,7
XIII	1	7 h. 28 m.	14	0,797	157,5	197,7
	2	8 h. 1 m.	12	0,770	157,6	204,7
	3	10 h. 23 m.	9	0,778	194,3	249,8
	4	10 h. 51 m.	8	0,774	166,7	214,2
XIV	1	7 h. 20 m.	8	0,780	175,5	225,0
	2	7 h. 45 m.	9	0,758	154,9	204,3
	3	8 h. 11 m.	8	0,777	161,8	208,2
	4	8 h. 42 m.	10	0,715	128,2	179,4
	5	9 h. 44 m.	8	0,758	144,1	190,1
	6	10 h. 19 m.	9	0,737	139,9	189,8
	7	10 h. 48 m.	8	0,748	151,8	203,1
	8	11 h. 16 m.	8	0,720	148,3	206,1

Diese Zahlen sollen nur illustriren, inwieweit die Grösse des Gaswechsels ohne Beeinflussung durch die Nahrungsaufnahme innerhalb eines einzelnen Versuches schwankt. Bei den Versuchen mit längerer Dauer der Probenahmen (No. XII und XI) sind diese Schwankungen dem oben Gesagten entsprechend kleiner als bei den Versuchen mit kürzeren Probenahmen (No. XIII und XIV). Es beträgt die grösste Differenz in den Sauerstoffwerthen, auf die wir hier unser Augenmerk besonders zu richten haben, im Versuche VII 11,6 und im Versuche XI 12,6 ccm. Bei den beiden folgenden Versuchen finden wir je einen Werth, der durch seine ausserordentliche Höhe vollkommen aus der Reihe fällt. Wenn man bei der Betrachtung von diesen beiden Zahlen absieht, so findet man als grösste Differenz der Sauerstoffwerthe in den Versuchen XIII und

XIV 16,5 und 28,8. Irgend ein regelmässiges Verhalten zeigen diese Schwankungen nicht, sie beweisen aber, dass bei Beurtheilung der folgenden für die Trink- und Klystierversuche sich ergebenden Zahlen nur grössere und andauernde Aenderungen zu Schlüssen berechtigen.

Wir betrachten nunmehr die Versuche, bei denen Kohlehydrate per os gereicht wurden, und zwar zuerst einen Traubenzuckerversuch.

Nummer des Versuchs	Nummer der Probenahme	Zeit der Probenahme	Dauer in Minuten	R. Q.	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute
IV	1	7 h. 43 m.	15	0,792	144,9	183,1
	8 h. 0,60 g Traubenzucker per os.					
	2	8 h. 22 m.	14	0,799	181,1	226,7
	3	8 h. 53 m.	16	0,800	152,2	190,1
	4	9 h. 28 m.	15	0,879	157,8	179,5
	5	10 h. 7 m.	14	0,874	165,9	189,7
	6	10 h. 58 m.	15	0,814	158,7	194,9

Die Rohrzuckertrinkversuche ergeben folgende Werthe:

Nummer des Versuchs	Nummer der Probenahme	Zeit der Probenahme	Dauer in Minuten	R. Q.	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute
I	1	7 h. 51 m.	14½	0,768	144,0	187,4
	8 h. 25 m. 60 g Rohrzucker per os					
	2	8 h. 47 m.	12	0,859	182,5	212,6
	3	9 h. 19 m.	12	0,855	182,1	213,1
	4	9 h. 49 m.	12	0,875	181,4	207,7
	5	10 h. 26 m.	15	0,803	141,2	175,8
III	1	7 h. 42 m.	14	0,886	153,7	173,5
	7 h. 51 m. 60 g Rohrzucker per os					
	2	8 h. 15 m.	11	0,990	206,5	208,5
	3	8 h. 56 m.	12	0,952	185,8	195,3
	4	9 h. 28 m.	11	0,923	180,0	195,0
	5	10 h. 58 m.	12	0,890	174,1	195,6

Die beiden Rohrzuckerversuche zeigen in guter Uebereinstimmung eine deutliche und constante Steigerung des Sauerstoffverbrauches und zwar Versuch I um 25,2, 25,7 und 20,3 ccm über dem Nüchternwerth. Bei der letzten Probenahme dieses Versuches ist mit dem Absinken des R. Q. auch der Sauerstoffwerth wieder gefallen. Beim Versuche III ergiebt die Steigerung des Sauerstoffverbrauches die Grössen: 35,0, 21,8, 21,5 und 22,1 ccm. Bei dem Traubenzuckerversuch ist die Steigerung nicht deutlich.

Magnus-Levy hat fast stets grössere Mengen gegeben, als

hier zur Anwendung kamen. In den wenigen Versuchen, die er mit 50—60 g Zucker ausführte, war die Wassermenge eine grössere. Vielleicht ist das die Ursache, dass dabei die Steigerung des Sauerstoffverbrauches hinter der hier gefundenen ziemlich weit zurückbleibt, da möglicherweise die concentrirtere Lösung eine grössere Verdauungsarbeit beansprucht.

Für die Klystierversuche ergeben sich folgende Zahlen:

Traubenzuckerversuche.

Nummer des Versuchs	Nummer der Probenahme	Zeit der Probenahme	Dauer in Minuten	R. Q.	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute
V	1	7 h. 45 m.	15	0,812	160,8	198,1
	8 h. 17 m. 60 g Traubenzucker per rectum					
	2	8 h. 36 m.	14	0,789	163,8	207,5
	3	9 h. 13 m.	13	0,812	151,6	186,8
	4	10 h. 7 m.	14	0,843	166,2	197,1
	5	10 h. 39 m.	15	0,835	146,9	176,0
VIII	1	7 h. 23 m.	8	0,858	172,0	200,4
	7 h. 43 m. 60 g Traubenzucker per rectum					
	2	8 h. — m.	12	0,801	149,6	186,8
	3	8 h. 30 m.	12	0,801	124,5	155,3
	4	9 h. 5 m.	12	0,880	157,9	179,4
	9 h. 30 m. Stuhlgang					
	5	9 h. 56 m.	12	0,869	163,9	188,7
XXIII	1	7 h. 18 m.	9	0,771	137,0	177,8
	2	7 h. 42 m.	9	0,778	142,9	183,8
	7 h. 50 m. 60 g Traubenzucker per rectum					
	3	8 h. 41 m.	8	0,768	138,4	180,2
	4	9 h. 24 m.	9	0,772	140,9	182,5
	5	10 h. 20 m.	8	0,753	120,9	160,5
		Rohrzuckerversuche.				
II	1	7 h. 48 m.	16	0,829	136,9	165,2
	8 h. 4 m. 60 g Rohrzucker per rectum					
	2	8 h. 25 m.	15	0,819	143,1	174,6
	3	8 h. 56 m.	15	0,857	146,7	171,2
	4	10 h. 21 m.	15	0,830	146,0	175,3
	5	10 h. 57 m.	15	0,847	145,6	172,0
X	1	7 h. 30 m.	13	0,785	138,5	176,4
	7 h. 43 m. 60 g Rohrzucker per rectum					
	2	8 h. 4 m.	12	0,818	138,3	169,1
	3	8 h. 33 m.	12	0,810	125,3	154,6
	4	9 h. 3 m.	11	0,845	160,3	184,9
	5	9 h. 39 m.	12	0,783	134,8	172,2
	6	10 h. 17 m.	12	0,785	138,1	175,9

Maltoseversuche.

Nummer des Versuchs	Nummer der Probenahme	Zeit	Dauer in Minuten	R. Q	ccm CO_2 pro Minute	ccm O_2 pro Minute
XII	1	7 h. 26 m.	14	0,793	138,3	174,4
	7 h. 46 m. 60 g Maltose per rectum					
	2	8 h. 16 m.	16	0,767	130,9	170,6
	3	8 h. 49 m.	17	0,751	119,6	159,3
	4	9 h. 20 m.	10	0,816	144,1	176,7
	5	9 h. 55 m.	9	0,787	149,1	189,4
	6	10 h. 28 m.	9	0,780	129,3	165,6
IX	1	7 h. 31 m.	12	0,775	146,7	189,3
	7 h. 53 m. 60 g Maltose per rectum					
	2	8 h. 7 m	12	0,772	147,5	191,1
	3	8 h. 46 m.	11	0,803	156,7	195,1
	4	9 h. 39 m.	12	0,761	145,3	190,9

Dextrinversuch.

XXII	1	7 h. 20 m.	13	0,749	157,3	210,0
	2	7 h. 43 m.	15	0,718	136,1	189,6
	7 h. 53 m. 60 g Dextrin per rectum					
	3	8 h. 21 m.	13	0,747	153,0	204,8
	4	8 h. 53 m.	14	0,733	139,5	190,4
	5	9 h. 27 m.	12	0,765	150,3	196,6
	6	9 h. 57 m.	13	0,775	153,8	198,4
	7	10 h. 31 m.	12	0,799	157,2	196,7

Amylumversuche.

XX	1	7 h. 4 m.	8	0,769	165,2	214,8
	2	7 h. 36 m.	9	0,751	164,7	219,3
	7 h 55 m. 100 g Amylum per rectum					
	3	8 h. 25 m.	9	0,709	139,8	197,1
	4	8 h. 56 m.	9	0,699	143,6	205,3
	5	9 h. 27 m.	10	0,778	172,1	221,3
	6	9 h. 55 m.	10	0,737	157,9	214,4
	7	10 h. 28 m.	9	0,739	155,0	209,9
	8	11 h. 2 m.	8	0,750	167,5	223,3
	9	11 h. 36 m.	9	0,709	140,7	198,3
XXI	1	7 h. 26 m.	13	0,755	152,7	202,1
	2	7 h. 47 m.	11	0,753	158,7	210,7
	7 h. 56 m. 100 g Amylum per rectum					
	3	8 h. 17 m.	14	0,696	142,0	205,5
	4	8 h. 56 m.	14	0,752	146,4	194,7
	5	9 h. 26 m.	14	0,742	148,9	200,7
	6	10 h. — m.	13	0,743	147,7	198,7
	7	10 h. 34 m.	13	0,741	152,2	205,3
	8	11 h. 12 m.	12	0,740	151,7	205,0

Im Gegensatze zu den Versuchsreihen mit Verabreichung per os zeigen diese Reihen durchweg keine Steigerung der Sauerstoffwerthe nach Verabreichung der Nährflüssigkeiten. Das ist namentlich für die Stärkeversuche von Bedeutung; denn M. L. fand bereits

bei Verabreichung von 85 g Weissbrot in den zwei ersten Stunden eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches bis zu 59 ccm.

Glycosurie konnte trotz eingehenden Suchens niemals nachgewiesen werden. Hierin stimmen meine Versuche mit den meisten bereits vorliegenden überein. Eichhorst[9]) fand allerdings bei Hunden Zucker nach rectaler Verabreichung im Urine, und Schönborn beim Menschen, wenn er die Resorption im untersten Theile des Rectums erzwang. In den Dextrinversuchen wurde im Harne auch nach Dextrin gesucht mit Rücksicht darauf, dass Gürber — wie Leube[7]) berichtet — diese Substanz bei subcutaner Einverleibung unverändert in den Urin übergehen sah. In den hier berichteten Klystierversuchen mit Dextrin war diese Substanz nie im Urine nachweisbar.

Auf einen in der Einleitung nur kurz erwähnten Punkt soll jetzt genauer eingegangen werden. Schönborn sah die Menge Zucker, die er nach rectaler Verabreichung in den Faeces nicht wiederfand, als resorbirt an. Strauss war, wie aus seinen, oben zum Theil wörtlich wiedergegebenen Ausführungen hervorgeht, der Ansicht, dass sich die Resorptionsgrösse auf diese Weise nicht bestimmen lasse, weil auch durch Gährung Zucker verschwinde. Platenga wiederum widersprach dieser von Strauss geäusserten Ansicht und sucht seine Anschauung — dass man den resorbirten Zucker durch das Deficit im Stuhle messen könne — durch folgende Versuche zu erhärten:

„Vier Zuckerlösungen von verschiedener Concentration, nämlich 5, 10, 15 und 20 Proc. werden mit Faeces gemischt und bei 37° C in den Brutschrank gesetzt.

Nach einer Stunde konnte keine deutliche Verminderung des Concentrationsgrades nachgewiesen werden. Nach 3 Stunden war bei allen eine Abnahme des Zuckergehaltes zu constatiren, die grösste Verminderung betrug aber nur 1,25 Proc. Diese Versuche haben wir noch dreimal mit anderen Faeces wiederholt. Der zweite Versuch gab nach drei Stunden als maximale Abnahme 1,88 Proc., der dritte 0,95 Proc. und der vierte 1,56 Proc.“

Diese durch Brutofenversuche gewonnenen Resultate Platenga's können nun aber nicht mit Recht ohne Weiteres auf den menschlichen Darm übertragen werden. Wir wissen z. B. von der pankreatischen Verdauung, dass sie in vitro keineswegs so rasch vor sich geht wie im Darme. Durch die Resorption der Zersetzungsproducte, sowie durch die beständige Bewegung der Contenta wird vielmehr die

Zersetzung im Darme beschleunigt. Aehnlich verhält es sich vielleicht mit der Zersetzung der Kohlehydrate in Nährklystieren; in diesem Falle wäre einem geringen Verluste in vitro wenig Bedeutung für die Beurtheilung der Verhältnisse im Darme zuzuschreiben. Trotzdem habe ich die Versuche Platenga's nachgeprüft.

Zucker wurde mit Koth (wenn nöthig unter Wasserzusatz) zu einer gleichmässigen Flüssigkeit von 6—10 Proc. Zuckergehalt verrieben, eine abgemessene Menge dieser Flüssigkeit wurde auf das Zehnfache verdünnt, filtrirt und im Filtrate der Zucker durch Titration mit Fehling'scher Flüssigkeit bestimmt. Eine zweite, gleich grosse Menge wurde in den Brutofen gestellt, nach drei Stunden ebenfalls auf das Zehnfache des ursprünglichen Volumens aufgefüllt und in der gleichen Weise untersucht wie die erste Portion. In zwei solchen Versuchen wurde menschlicher Koth, und zwar das erste Mal diarrhoischer, das zweite Mal breiiger verwendet; es verschwanden das erste Mal 16, das zweite Mal 5 Proc. der Gesammtmenge. Zwei weitere Male wurde fester Hundekoth verwendet; das Deficit betrug 0 und 2 Proc.

Daraus folgt, dass die Menge Zucker, die in verschiedenen Fällen durch Koth zersetzt werden kann, jedenfalls innerhalb sehr weiter Grenzen schwankt. Ueberdies haben auch Kausch und Socin[8]) bei Gelegenheit von Kaninchenversuchen die Erfahrung gemacht, dass Kohlehydrat (Milchzucker) im thierischen Darme in grossen Mengen unter Gasbildung zersetzt werden kann ohne dem Stoffwechsel zu Gute zu kommen. Ein ähnliches Resultat erhielt Weinland[11]).

So sind die günstigen Resultate, aller jener Autoren, welche die Resorption aus Kohlehydratklystieren durch das Deficit im Stuhle maassen, nicht ohne Weiteres verwerthbar, was zum Verständniss der mitgetheilten Respirationsversuche noch einmal hervorgehoben werden soll.

Fassen wir nun die Resultate unserer Untersuchungen, so weit sie sich auf die Kohlehydratklystiere beziehen, kurz zusammen, so kommen wir zu folgenden Schlüssen:

Klystiere mit 60 g Zucker oder Dextrin in 120—200 ccm Wasser oder mit 100 g Stärke in 300 ccm Wasser steigern den respiratorischen Gaswechsel nicht in nachweisbarem Grade, während die Aufnahme von 60 g Rohrzucker in 120 ccm Wasser per os diese Wirkung hat.

Glycosurie oder Dextrinurie rufen die genannten Klystiere in der Regel nicht hervor.

Die aus Klysmen resorbirte Menge von Kohlehydraten ist durch die Bestimmung des Deficits im Stuhle wegen der Zersetzung, die diese Substanzen im Darme erfahren können, nicht messbar, und der sichere Nachweis der Resorption erheblicher Mengen daher auf diesem Wege nicht zu erbringen.

Aus Zuckerklysmen wird sicher eine gewisse Menge Zuckers resorbirt; die bei rectaler Application resorbirte Menge bleibt aber hinter der bei gleich grosser oraler Gabe aufgesaugten meist sehr erheblich zurück.

Die Resorption von Zucker ist bei Verabreichung per rectum langsamer als bei solcher per os. In diesen beiden letzteren Punkten muss ich also den Anschauungen einiger früherer Autoren widersprechen.

Auch bezüglich der Stärke ergeben die mitgetheilten Experimente andere Resultate als ältere Versuche.

Für diese Substanz ist die Resorptionsgrösse gering, im Verlaufe von 4 Stunden nimmt die Grösse der Resorption aus dem Dickdarme wieder ab, sodass die Langsamkeit der Aufnahme durch längeres Verweilen des Klystiers im Darme nicht wesentlich compensirt wird (wie dies Leube annimmt).

Dextrin wird langsamer als Zucker, aber meist in beträchtlichem Maasse aus Klystieren resorbirt. Diese letztgenannte Substanz, deren Resorption aus Klysmen in den berichteten Experimenten zum ersten Mal untersucht wurde, dürfte bei der Frage nach den zweckmässiger Weise zur Rectalernährung anzuwendenden Stoffen wohl mehr Aufmerksamkeit verdienen, als ihr bisher geschenkt wurde. Sie wird, wie die Versuche zeigen, oft recht gut, wenn auch nicht so schnell wie Zucker, resorbirt und reizt die Darmschleimhaut wohl weniger als letzterer. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass wir in den dextrinisirten Mehlpräparaten, wie sie zur Säuglingsernährung schon lange mit Erfolg angewandt werden, Nährstoffmischungen besitzen, die neben kleinen Mengen von Eiweiss und Fett viel Kohlehydrat, hauptsächlich in der Form von Dextrin enthalten, und dass diese Nährstoffmischungen sich wohl unschwierig für die Rectalernährung werden verwerthen lassen.

Anhang.

Es ist oben erwähnt worden, dass die Versuchsperson wegen Verdachts auf Hypothyreoidismus Thyreoid bekam und dass der Beginn dieser Therapie in eine dreiwöchentliche Versuchspause

zwischen die Versuche VII und VIII fällt. Die an ihm vorgenommenen Respirationsversuche reihen sich daher den bei dieser Therapie bereits angestellten[10]) an und bilden einen neuen Beleg dafür, dass diese Substanz den Stoffumsatz des menschlichen Organismus zu erhöhen im Stande ist. Ich gebe hier zur Illustration dessen noch die entsprechenden Mittelwerthe der Kohlensäurebildung und des Sauerstoffverbrauchs. Zur Bildung dieser Mittelwerthe wurden verwendet: bei den Versuchen mit Verabreichung von Kohlehydraten nur die ersten Werthe, also die Nüchternwerthe, bei den Leerversuchen alle Werthe (sofern sie Probenahmen von mindestens 8 Minuten Dauer entstammen).

Unser Mann bildete resp. verbrauchte pro Minute in der Vorthyreoidinperiode (Mittel von 9 Bestimmungen):

145,9 ccm CO_2 und 180,4 ccm O_2

und in der Thyreoidperiode (Mittel von 30 Bestimmungen):

155,5 ccm CO_2 und 204,4 ccm O_2.

Litteraturangaben.

1. Voit und Bauer, Zeitschrift für Biologie Bd. 5.
2. S. Schönborn, Zur Frage der Resorption von Kohlehydraten im menschlichen Rectum. Würzburger Dissertation 1897
3. Hermann Strauss, Charité-Annalen Bd. 22.
4. v. Leube, In: „Handbuch der Ernährungstherapie", herausgegeben von Leyden, I, 1898.
5. Plantenga, Der Wert der Nährklystiere. Freiburger Dissertation, 1898.
6. Magnus-Levy, Pflüger's Archiv Bd. 55.
7. v. Leube, In: „Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts". Herausgegeben von Leyden und F. Klemperer.
8. Kausch und Socin, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 31.
9. Eichhorst, Pflüger's Archiv, Bd. 4.
10. Magnus-Levy, Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. 33.
11. Weinland, Zeitschrift für Biologie, Bd. 38.

XVIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Strassburg i. E.

Einige Beobachtungen an Venenpulsen.

Von

D. Gerhardt,

a. o. Professor.

(Mit 13 Curven.)

1. Ausfallen der Vorhofcontraction.

Thierversuche zeigen, dass bei Erschwerung des Blutabflusses aus dem Herzen, sei sie durch Erhöhung der peripheren Widerstände, sei sie durch grösseren Zufluss von Blut zum Herzen bedingt, das Herz leicht überdehnt wird und dass am überdehnten Herzen, während die Kammern noch kräftig schlagen, die Vorhöfe rasch erlahmen und sich nur schwach, zuletzt überhaupt nicht mehr contrahiren[1]). Reizung der Vasomotoren durch Erstickung oder durch Nebennierenextract[2]), Ueberfüllung des Herzens durch Vagusreiz oder schon durch Druck auf den Unterleib[3]) wirken hier in gleicher Richtung.

In der menschlichen Pathologie scheint diesem Nachlassen der Vorhofsthätigkeit wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden zu sein; eine darauf hinweisende Bemerkung von Skoda[4]) hat geringe Beachtung gefunden. Thatsächlich kommt es bei Insufficienz des Herzens gar nicht selten vor.

Ich habe in zwei früheren Publicationen[5]) gelegentlich diese Erscheinungen erwähnt; regelmässige Beachtung der Venenbewegungen hat mir seither gezeigt, dass man ihr wesentlich häufiger begegnet, als ich damals annahm.

---

1) v. Frey u. Krehl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890. S. 49 u. 59. Knoll, Pflüger's Arch. 67 S. 589 u. 68 S. 342). Engelmann, Pflüger's Arch. 56. S. 195.

2) Oliver u. Schäfer, Journ. of Physiol. 1894.

3) v. Frey, D. Arch. f. klin. Med. 46. S. 406.

4) Skoda, Perc. u. Ausc. 6. Aufl. S. 222.

5) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34, S. 392 u. Ztschr. f. klin. Med. 34.

Relativ oft sieht man sie bei Tricuspidalinsufficienz. Ich finde bei diesem Klappenfehler nur in der Minderzahl der Fälle die typischen präsystolisch-systolischen Venenpulse, weit häufiger fehlt die

Fig. 1.

Oben Spitzenstoss, unten V. jugul; bei x scheinbare präsystolische Wellen (Tricuspidalinsufficienz bei altem Mitralfehler).

präsystolische Zacke, und die Curve weist, ähnlich dem Spitzenstoss, einfache Plateauform auf (Fig. 1), oder dadurch, dass die Er-

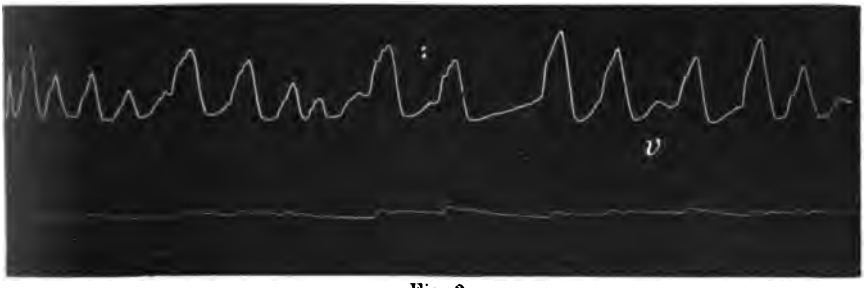


Fig. 2.

Oben V. jugul., unten Carotis; bei V präsystolische Welle (Tricuspidalinsufficienz bei altem Mitralfehler).

hebung während der Systole noch weiter wächst oder abnimmt, Trapezform mit anakrotem oder katakrotem Typus (Fig. 2 und 3). Nur ab und zu, besonders wenn bei unregelmässigem Puls auf eine

Fig. 3.

Oben V. jugul., unten Carotis (Tricuspidalinsufficienz bei arteriosklerotischer Herzhypertrophie und -Dilatation).

längere Pause eine kräftigere Herzcontraction folgt, sieht man eine präsystolische Venenzacke eingeschoben (Fig. 2 bei v). Manchmal wird eine präsystolische Zacke nur vorgetäuscht dadurch, dass jedem

Puls ein diastolisches Einsinken folgt und dass der zugehörige aufsteigende Schenkel dieser Einsenkung als präsystolischer Anstieg imponirt (Fig. 1 bei x). Bei unregelmässiger Schlagfolge ist hier der wahre Sachverhalt leicht zu erkennen: Der Abstand dieser scheinbaren Vorhofwelle vom folgenden Ventrikelpuls wechselt mit der verschiedenen Länge der Diastole, während der Abstand von der vorangehenden Systole gleich bleibt (vgl. Fig. 1 bei d und x, Fig. 12 bei d).

Seltener kann man bei Fällen mit noch schliessender Tricuspidalklappe dies Versagen der Vorhofthätigkeit feststellen. So viel ich sehe, handelt es sich auch hier grossentheils um alte Mitralfehler, seltener um Herzmuskelerkrankungen. Man findet bei ihnen, worauf Skoda bereits hinweist, an den Venen eine leichte systolische Erhebung, ohne vorangehende, der Vorhofsaction entsprechende

Fig. 4.
Oben V. jugul., unten Carotis (alter Mitralfehler mit grosser rechtsseitiger Dämpfung; diastolischer Collaps der Halsvenen).

Zacke, ferner unmittelbar nach dem Ende der Systole ein ausgesprochenes Einsinken der Vene (vgl. Fig. 4). Dieser diastolische Venencollaps ist zumeist die augenfälligste, manchmal wirklich die einzige Bewegungserscheinung an den Venen. Relativ häufig nimmt man an den kleineren Venen, so der V. jugularis externa, oft auch an Zweigen der Mammaria externa, selten an den Armvenen, lediglich diesen diastolischen Collaps wahr, während die grösseren Venen auch das systolische Anschwellen erkennen lassen. Von dem systolischen Anschwellen bei bestehender Tricuspidalinsufficienz unterscheiden sich diese Fälle dann lediglich durch die flachere, allmählich ansteigende Erhebung; die Ursache des systolischen Anschwellens ist hier eben nur die Stauung während des Schlusses des Ventrikels, bei der Tricuspidalinsufficienz dagegen die positive rückwärts verlaufende Welle.

Ich kann nicht leugnen, dass die Unterscheidung beider Zustände des Ausfalls der Vorhofsaction und der Tricuspidalinsufficienz, viel geringere Schwierigkeiten macht beim einfachen Betrachten der Venenbewegungen am Hals des Kranken selbst, als beim Betrachten der graphischen Darstellungen; die Curven geben eben den springenden

Punkt: das starke Hervortreten der während der Systole ad maximum gefüllten Venen nicht wieder, während sie andrerseits bei der üblichen Darstellungsweise (Aufsetzen eines Trichters auf die pulsirende Stelle) die weniger ausgiebigen Bewegungen bei Vorhofsausfall stark vergrössern. Diese vergrösserte Wiedergabe hat ihren Grund darin, dass man den Trichter, um ihn luftdicht aufsetzen zu können, tief eindrücken muss und somit die Bewegung der Vene viel günstiger und reichlicher auffängt (einen grösseren Theil der Venenperipherie zur Aufnahme benutzt), als bei der Tricuspidalinsufficienz; denn bei diesem Klappenfehler genügt meist ein leichtes Anlegen an die mächtig pulsirende Vene zur Erzeugung guter Curven, ja stärkeres Andrücken ist gewöhnlich zu vermeiden mit Rücksicht auf die sonst allzugrossen Ausschläge und allzugrossen Schleuderungen.

Die Gestalt dieser Venencurven ähnelt sehr deutlich denjenigen Figuren, welche v. Frey u. Krehl[1]) beim Aufzeichnen der Druckschwankungen im rechten Vorhof erhielten, wenn unter dem Einfluss der Erstickung die Contractionen des Vorhofs aufgehört hatten oder unmerklich geworden waren: hier wie dort das langsame systolische Anschwellen und die plötzliche starke Drucksenkung mit Beginn der Diastole.

Dass diastolischer Venencollaps unabhängig von adhäsiver Pericarditis und von Tricuspidalinsufficienz auftreten kann, hat zuerst Riegel[2]) gezeigt: er beobachtete ihn bei einem Kranken, bei dem die Section Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens (in Folge von Lungenemphysem) und Offenstehen des Foramen ovale aufwies. Riegel gab hier für die eigenthümliche Venenbewegung die sehr plausible Erklärung, dass dem im rechten Vorhof angestauten Blut mit der Kammerdiastole, wo der Druck im linken Vorhof stark absinkt, ein doppelter Abflussweg sich öffnete, nach dem rechten Ventrikel und nach dem linken Vorhof, und dass hierdurch die rasche Entleerung des rechten Vorhofs und damit der grossen Venen bedingt war. Für Riegel's Fall war die Deutung um so wahrscheinlicher, als sich feststellen liess, dass von einem Thrombus im rechten Herzohr aus eine Embolie der einen Radialarterie stattgefunden hatte, somit der Abfluss des Bluts aus dem rechten Vorhof ins linke Herz erwiesen war. — Für die Fälle, bei denen ich den diastolischen Venencollaps als mittelbare Folge von Erlöschen der Vorhofcontraction ansehe, war eine derartige Entstehungsweise durch Abfliessen des Vorhofsblutes ins linke Herz zum Theil schon durch das Bestehen des Mitralfehlers ausgeschlossen.

Bemerkenswerth scheint das Verhalten der Venenbewegungen in diesen Fällen, wenn das Herz im Bigeminusrhythmus schlägt (vgl. Fig. 5). Dann tritt der diastolische Collaps nach den beiden Bigeminusschlägen gleich deutlich auf, trotzdem die Intensität der Herzaction begreiflicherweise beim zweiten Schlag eine viel geringere ist, ja machmal nicht aus-

1) v. Frey u. Krehl, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890. S. 57.
2) v. Frey u. Krehl, D. Arch. f. klin. Med. 34.

reicht, um einen fühlbaren Arterienpuls zu erzeugen. Dies spricht dafür, dass diese plötzliche Entleerung der Venen nicht etwa durch ein actives Ansaugen des diastolisch sich erweiternden Herzens bedingt sei, denn sonst würde sie doch bei dem zweiten, schwächeren Herzschlag entsprechend weniger stark ausfallen müssen.

Fig. 5a.

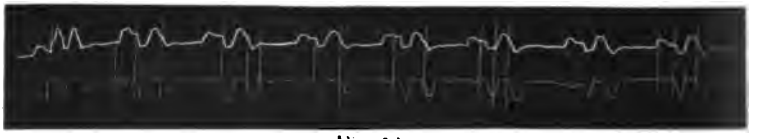


Fig. 5b.

In Curve 5a oben Spitzenstoss, unten Carotis, in 5b oben Spitzenstoss, unten V. jugul. (Alter Mitralfehler, grosse rechtsseitige Dämpfung; diastolischer Venencollaps; Herzbigeminie.)

Für die Function des Herzens scheint dieser Ausfall der Vorhofcontractionen ohne grossen Einfluss zu sein; wenigstens blieb bei mehreren Kranken das Phänomen bestehen, auch als die Compensationsstörung gehoben war und die Leute wieder mässig starke körperliche Arbeit verrichten konnten.

So wie sich diese geringe Bedeutung der Vorhofsthätigkeit für den Gesammteffect der Leistung des Herzens hier dadurch zeigt, dass bei vollkommenem Versagen dieses Herztheils nur geringe Störungen auftreten, so scheint umgekehrt durch vermehrte Action des linken Vorhofs bei Mitralfehlern nur geringer Zuwachs für den Effect der Herzthätigkeit geliefert werden zu können; wenigstens findet man bei Sectionen höchstens vereinzelte Fälle von Mitralfehlern, in denen nur durch Hypertrophie des linken Vorhofs, nicht auch durch Hypertrophie des rechten Ventrikels das Strömungshinderniss compensirt war.

Ob der linke Ventrikel in ähnlicher Weise leicht versagt, lässt sich am Menschen kaum feststellen. Vielleicht beruht das Verschwinden des präsystolischen Geräusches in vielen Fällen von Mitralstenose auf diesem Grund.

Theoretisch interessant, aber der rein klinischen Untersuchung natürlich unzugänglich ist die Frage, an welcher Stelle des Herzens bei diesem dauernden Ausfall der Vorhofaction die Zuckungen ausgelöst werden, ob sie lediglich durch die dem Kammermuskel innewohnenden rhythmischen Eigenschaften primär in der Kammer ent-

stehen, oder ob sie an der normalen Stelle, d. i. an der Einmündungsstelle der Hohlvenen, einsetzen und von hier aus über den unthätigen Vorhof hinweg den Reiz zur Kammer fortpflanzen. (Die letztere von Knoll[1]) und Engelmann zugelassene Möglichkeit, dass das Contractionsvermögen eines Herztheils verloren gehe, die Leitungsfähigkeit für den Erregungsreiz aber erhalten bleibe, ist neuerdings von H. E. Hering[2]) bezweifelt worden).

2. Zur Lehre vom Pulsus bigeminus.

H. E. Hering hat kürzlich[3]) interessante Untersuchungen über das Zustandekommen des Pulsus bigeminus mitgetheilt. Er fand, dass der beim Thier unter gewissen Bedingungen spontan auftretende P. bigeminus in Rücksicht auf Schlagfolge und Verhalten der einzelnen Herzabschnitte grosse Aehnlichkeit hat mit den durch directe Reizung des Herzens hervorgerufenen „Extrasystolen". Mit diesem Namen bezeichnete Engelmann Herzcontractionen, die durch mechanischen oder elektrischen Reiz vorzeitig ausgelöst werden. Solchen verfrüht ausgelösten Systolen folgt nun, wie Engelmann und vor ihm schon Marey zeigten, die nächste Herzcontraction immer erst nach einer längeren Pause, und zwar ist der zeitliche Abstand von der nächsten Herzcontraction um eben so viel verlängert, als der Abstand von der vorausgehenden Herzcontraction verkürzt war; der ursprüngliche (durch die Extrasystole unterbrochene) Rhythmus der Schlagfolge wird wieder eingehalten.

Die Beziehungen dieses eigenthümlichen Verhaltens zu der Lehre von der refractären Phase des Herzmuskels können hier unerörtert bleiben.

Hering studirte genauer das Verhalten der einzelnen Herzabschnitte bei diesen Extrasystolen je nach dem Ort der Application des auslösenden Reizes. Traf der elektrische Schlag den linken Vorhof, dann blieb zwischen der Vorhofscontraction und der zugehörigen Ventrikelcontraction das normale Zeitintervall; traf der Reiz den linken Ventrikel, dann zuckte zuerst der linke, gleich darauf der rechte Ventrikel und nun erst nach einer kleinen Pause die beiden Vorhöfe. Hering bestätigte ferner, dass bei den vom Ventrikel aus erzeugten Systolen das Marey-Engelmann'sche Gesetz von der Erhaltung der physiologischen Reizperiode gilt, d. h. dass der Bigeminus genau gleich lange dauert wie zwei nor-

1) Knoll, Pflüger's Archiv, Bd. 67, S. 603 und Bd. 68, S. 346.

2) H. E. Hering, Pflüger's Archiv 86 u. Centralbl. f. Physiol. 6. Juli 1901.

3) H. E. Hering, Pflüger's Archiv 82; vgl. auch Wenckebach, Zeitschr. f. kl. Med. 36 u. 39.

male Herzschläge; bei den vom Vorhof aus erzeugten Extrasystolen fand sich dies Gesetz zwar oft, aber nicht regelmässig bestätigt; nicht selten war der Bigeminus hier kürzer als zwei normale Pulse und zwar um so kürzer, je rascher nach dem vorangehenden Puls die Extrasystole einsetzte.

Durch Erhöhung des Widerstands in der Peripherie (durch Abklemmung der Aorta oder A. pulmon. oder durch allgemeine reflectorisch ausgelöste Gefässcontraction) oder durch Vergiftung mit Mitteln aus der Digitalisgruppe lassen sich am Thierherzen P. bigemini erzeugen. An solchen zeitweise im Bigeminus-Rhythmus schlagenden Thierherzen fand Hering nun, dass in einem Theil der Fälle die Vorhofcontraction der Contraction des Ventrikels deutlich voranging, dass sie aber in einem anderen Theile der Ventrikelsystole erst nachfolgte; im letzteren Fall konnte er zudem noch beobachten, dass die Contraction beider Kammern nicht ganz gleichzeitig erfolgte, dass bei Erhöhung des Widerstands im grossen Kreislauf der linke Ventrikel, bei Abklemmung der Pulmonalis der rechte etwas früher zuckte; offenbar ging der die abnorme Contraction auslösende Reiz im ersteren Fall vom linken, im letzteren vom rechten Ventrikel aus. Die Beziehung dieses spontan auftretenden Bigeminus zu den durch directen Herzreiz erzeugten Extrasystolen trat noch deutlicher hervor durch die Untersuchung der Zeitdauer dieser Bigemini. Da wo die Vorhofcontraction erst nachfolgte, wo also der Ventrikel als Ort des Reizes anzunehmen war, betrug die Dauer des Bigeminus gleich viel wie die Dauer von zwei normalen Herzschlägen; da wo die Vorhofcontraction voranging, wo also der Vorhof die Stelle des Reizes bilden musste, war sie häufig kürzer.

Hering selbst hat diese Beobachtungen nur am Thierherzen angestellt; er vermuthet aber, dass sich am Menschen durch Beachten des Venenpulses dieselben Beziehungen würden auffinden lassen.

Die Ausmessung der arteriellen Curven allein liefert in den meisten Fällen Bestätigung des Gesetzes von der Erhaltung der ursprünglichen Schlagfolge, manchmal Verkürzung des Bigeminus. Ausreichende Anhaltspunkte für die Frage nach dem Angriffspunkt des abnormen Reizes können aber nur durch die Controlle der Venenbewegungen erhalten werden.

Die Untersuchung dieser Dinge am Menschen ist dadurch erschwert, dass bei den Patienten mit der in Rede stehenden Anomalie des Herzschlags theils wegen Kleinheit oder Fehlen des präsystolischen

Venenpulses, theils wegen Kleinheit des Arterienpulses, theils wegen zu starker Dyspnoe ein gleichzeitiges Registriren der Arterien- und Venenbewegungen am Hals unmöglich ist.

Die hier wiedergegebenen Curven 6—8 stammen von einem Kranken, der an schwerer Aorteninsufficienz litt, und dessen Halsvenen mässig stark im normalen (d. i. diastolisch-präsystolischen) Rhythmus pulsirten; ihr Puls war bei diesem Kranken deshalb leicht zu registriren, weil der Kranke (schon seit Wochen) im Cheyne-Stokes'schen Typus athmete; dies bot den Vortheil, dass in den Athempausen die oft störenden Respirationsbewegungen wegfielen. Bei diesem Kranken fanden sich an manchen Tagen einzelne

Fig. 6.
Oben Carotis, unten V. jugul.

Fig. 7.
Oben V. jugul., unten Carotis. (In beiden Curven sind die Venencurven nicht ganz rein, weil die durch den schnellenden Arterienpuls mitgetheilte systolische Hebung nicht ganz ausgeschaltet werden konnte. Sie ist in Fig. 6 als kleine Zacke unmittelbar vor der systolischen Einsenkung, in Fig. 7 als viel umfangreichere, die ganze Systole einnehmende Erhebung enthalten.) Die unter der Arteriencurve angebrachten Striche bezeichnen den Moment, wo nach dem vorher bestehenden Rhythmus (d. i. bei vollkommener Erhaltung der ursprünglichen Schlagfolge) die einzelnen Pulse eingesetzt hätten; sie fallen nach dem Bigeminus etwas hinter den Beginn der Pulserhebung.

Bigemini zwischen den sonst ganz regelmässig sich folgenden Pulsen, sie traten zeitweise etwa nach jedem 30.—50. Schlag auf, übrigens in gleicher Häufigkeit während der Athemporoxysmen und der Athempausen.

Die graphischen Bilder der Bigemini zeigen hier zweierlei Formen. Bei der einen Gruppe (s. Fig. 6 u. 7) ist die Dauer des

Bigeminus etwas (ca. 1/6) kürzer als die von zwei normalen Pulsen; die Venenerhebung geht der arteriellen voraus, um annähernd eben so viel Zeit als bei den normalen Pulsen; der Hebung der Arterie entspricht, wie bei den normalen Pulsen, ein Collabiren der Vene (abgesehen von der kleinen, durch den schnellenden Arterienpuls bedingten Schleuderzacke am Beginn). Offenbar setzte hier der Reiz zur verfrühten Zuckung am Vorhof ein, und dem entspricht, wie in Hering's Thierversuchen, ein etwas verkürzter Bigeminusschlag.

Die andere Gruppe (s. Fig. 8) zeigt im Gegensatz hierzu gleichzeitig mit dem kleineren Arterienpuls ein steiles Ansteigen der Venenlinie (bei x), und es fehlt ganz die präsystolische Erhebung (die vorangehende Zacke δ stellt offenbar die zum ersten Bigeminusschlag gehörige diastolische Welle dar, die ganz den diastolischen Wellen d der normalen Pulse entspricht). Die Ausmessung ergiebt,

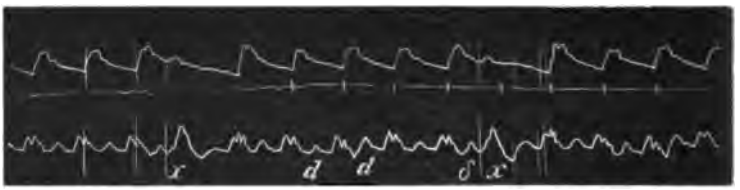


Fig. 8.

Oben Carotis, unten V. jugul. Hier ist die Dauer des Bigeminus genau gleich lang wie die zweier normaler Pulse (die Marken unter der Carotiscurve zeigen wieder die Stellen an, wo bei Einhalten der ursprünglichen Schlagfolge die folgenden Pulse zu erwarten wären; sie fallen hier mit dem Beginn der Pulse zusammen).

dass die Dauer dieser Bigemini mit der doppelten Dauer der normalen Pulse genau übereinstimmt. Damit zeigen diese Pulsbilder alle Eigenschaften derjenigen Bigemini, welche durch Einwirken des abnormen Reizes auf den Ventrikel selbst ausgelöst werden.

Zweifelhaft kann hier, wie in den Hering'schen Curven zunächst bleiben, ob die auffallend hohe systolische Welle x bedingt sei dadurch, dass das Tricuspidalostium bei der unvollkommenen Ventrikelzuckung theilweise offen blieb und so eine rückläufige Welle wie bei echter Tricuspidalinsufficienz ermöglichte, oder dadurch, dass etwa der Vorhof mit dem Ventrikel gleichzeitig zuckte und nur deshalb eine abnorm hohe Venenwelle erzeugte, weil eben durch die gleichzeitige Ventrikelcontraction das Blut nicht auf dem gewöhnlichen Weg abfliessen konnte. Die Ausmessung der Curven ergiebt, dass in der That diese grosse systolische Erhebung fast immer genau in jenem Moment erfolgt, in dem bei normaler Schlagfolge die Vorhofzuckung eingesetzt haben würde. Und an einigen Stellen, so bei x in Fig. 8, fällt dieses Moment ein kurzes Zeittheilchen nach dem Beginn des zweiten Bigeminuspulses, und

man kann hier an der Curve thatsächlich sehen, dass gleichzeitig mit dem Beginn des kleinen Arterienpulses die Venenlinie nur wenig sich hebt, kurz darauf aber, eben im Moment des normalen Vorhofschlages, plötzlich steil ansteigt. Danach scheint es wahrscheinlich, dass hier nur der Ventrikel verfrüht, der Vorhof aber im alten Rhythmus weiter schlägt (ähnlich wie auf einer von v. Frey und Krehl[1]) abgebildeten Curve).

Bei diesem Kranken kamen also die beiden von Hering bezeichneten Arten des P. bigeminus vor, meist fand sich an einem Tag die eine, an einem anderen Tag die zweite Art, bisweilen erhielt man beiderlei Formen unmittelbar nacheinander auf derselben Curve.

Bemerkenswerth ist, dass der Kranke in beiden Fällen keine Empfindung vom Aussetzen der Herzaction hatte. Die von Hering angegebene Verschiedenheit der Genese des Bigeminus kann somit nicht etwa herangezogen werden zur Erklärung der merkwürdigen Erscheinung, dass das Aussetzen (richtiger die verfrühte, unkräftige Zuckung) des Herzschlages von manchen Leuten gar nicht, von anderen in heftigster Weise wahrgenommen wird.

Neben diesen mit den Erfahrungen des physiologischen Experiments im Einklang stehenden Pulsbigeminien kommen aber auch solche vor, die diesen Einklang vermissen lassen.

Ich habe solche Beobachtungen bei 3 Patienten erhoben, am deutlichsten bei demselben Kranken, der wochenlang die typischen Extrasystolen in ihren beiderlei Abarten gezeigt hatte. Bei ihm fanden sich später, als sein Zustand sich verschlimmerte, wie vorher, unregelmässig zwischen gleichmässigen Pulsen eingestreut (etwa nach jedem 50.—100. Schlag) einzelne verfrühte Schläge, die eine an der Carotis kaum, an der Radialis gar nicht fühlbare arterielle Welle erzeugten.

Die graphische Untersuchung war zu dieser Zeit dadurch etwas schwierig, dass es nicht mehr gelang, den Venenpuls isolirt zu registriren, weil der kräftige schnellende Carotispuls auf allen Venencurven sich als systolische Zacke einschob. Dadurch erhielt man auf der Curve (s. Fig. 9) entsprechend einem Arterienpuls 3 Erhebungen der Venenlinie: eine präsystolische, eine (arterielle) systolische und eine (venöse) diastolische. Diese 3 Zacken waren von ungefähr gleicher Dauer und von annähernd gleicher Grösse und Form (nur die arterielle systolische war entsprechend dem schnellenden Puls durch eine kleine Schleuderzacke ausgezeichnet).

An den zu dieser Zeit beobachteten Intermittenzen (richtiger vereinzelten Bigeminien) zeigte sich nun, dass der vorzeitige zweite

1) l. c. S. 56.

Bigeminusschlag wieder in dem Moment erfolgte, wo die präsystolische Zacke zu erwarten gewesen wäre; diese mit dem verfrühten arteriellen Puls gleichzeitige Venenerhebung hatte auf der Curve dieselbe Grösse wie die übrigen Zacken; es ist dadurch wohl auszuschliessen, dass sie etwa lediglich durch die kleine arterielle Welle selbst bedingt sein könne; sie ist nicht anders als durch die Vorhofcontraction zu erklären. Dann zucken also bei diesen Pulsen Vorhof und Kammer gleichzeitig, der Vorhof im alten Rhythmus, die Kammer verfrüht; nach Hering muss der auslösende Reiz hier an der Kammer eingesetzt haben; trotzdem fehlt die compensatorische Pause.

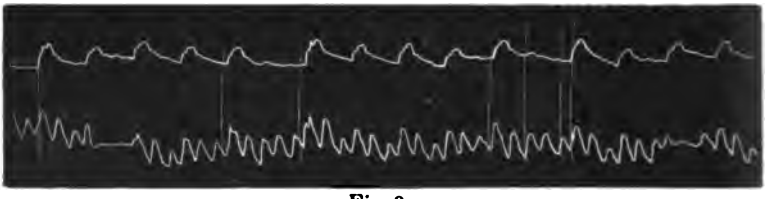


Fig. 9.
Oben Carotis, unten V. jugul.

Zu dieser Zeit fehlte also jene Uebereinstimmung im zeitlichen Verhalten der eingestreuten Bigeminien mit den beim Thier beobachteten künstlichen oder spontanen Extrasystolen. Vielleicht ist dies damit in Verbindung zu bringen, dass damals das Herz wesentlich schwerer geschädigt war und den ursprünglichen Rhythmus weniger fest einhielt; wenigstens fand man um diese Zeit auch öfters auffallend raschen, manchmal ganz plötzlichen Wechsel der Pulsfrequenz von 70 auf 110 und zeitweise völlige Arhythmie. Und dass beim völlig arhythmischen Puls nicht etwa nur durch Combination von verschieden früh einsetzenden Extrasystolen der ursprüngliche Rhythmus verdeckt werde, lehrt leicht eine beliebige Curve eines derartigen Zustands, z. B. Fig. 2.

3. Bemerkungen zur Lehre von der Hemisystolie.

Der als Hemisystolie[1]) bezeichnete Symptomencomplex, dadurch ausgezeichnet, dass auf einen fühlbaren Arterienpuls zwei Herzcontractionen und auch (bei gleichzeitig bestehender Tricuspidalinsufficienz) zwei Venenpulse treffen, wurde Anfangs zurückgeführt auf abwechselnde Contraction beider Herzhälften, oder auf abwechselnde Contraction des ganzen Herzens und des rechten Ventrikels

1) Der Kürze halber behalte ich diese Bezeichnung im Folgenden bei; richtiger wäre freilich der von Hering vorgeschlagene Name Pseudohemisystolie.

allein. Durch die klinischen und experimentellen Untersuchungen von Schreiber[1]), Riegel[2]), O. Frank und F. Voit[3]) u. A. ist diese Anschauung mindestens für die Mehrzahl der Fälle widerlegt; und wenn man heutzutage im Hinblick auf gewisse physiologische Erfahrungen zwar die Möglichkeit einer wirklichen Hemisystolie nicht bestreiten wird, so wird man doch zugeben müssen, dass ein Beweis für das Vorkommen dieses Zustandes weder für das menschliche, noch für das Thierherz erbracht worden ist.

Es handelt sich, wie zuerst durch Schreiber und Riegel klar gezeigt wurde, bei den die echte Hemisystolie vortäuschenden Fällen regelmässig um Bigeminien des Herzschlags, die sich nur durch die auffallend geringe Intensität des zweiten arteriellen Schlages von den gewöhnlichen Bigeminien unterscheiden. Sorgsame Pulsregistrirung weist auch am Arterienpuls in den meisten Fällen die zweite Welle wenigstens angedeutet nach, und auch wo dies nicht der Fall ist, lässt sich der Bigeminus leicht dadurch feststellen, dass die Pause zwischen beiden Schlägen sehr kurz ist, viel kürzer als die bis zum folgenden ersten Schlag.

Einige Schwierigkeit macht bei dieser Beweisführung der Gegensatz zwischen dem kleinen, an der Radialis und oft auch an der Carotis nicht wahrnehmbaren Arterienpuls und der grossen Anschwellung der Venen sowie dem deutlich fühlbaren Spitzenstoss.

Riegel, der die zweite Erhebung der Venen oft sogar grösser als die erste fand, hilft sich damit, dass einmal die leicht dehnbare Venenwand durch eine geringe Druckzunahme des Inhalts viel leichter stark erweitert werde als die dicke stark gespannte Arterienwand, und dass ferner für die Grösse des Ausschlags nicht die absolute Höhe des Gipfels, sondern nur die Differenz zwischen Fusspunkt und Scheitelhöhe des Pulsbildes maassgebend sei; ähnliches gelte für den Spitzenstoss.

Für den Spitzenstoss konnte diese Erklärung nur Anwendung finden, so lange der Spitzenstoss selbst durch die Skoda'sche Rückstosstheorie gedeutet wurde. Seitdem wir in ihm lediglich den Effect der systolischen Aufrichtung des Herzens sehen, ist die Vorstellung nicht mehr haltbar, dass eine schwache Herzcontraction eine stärkere Hebung der Brustwand bewirke, als die vorangehende stärkere. (Die besonders von Martius hervorgehobene Thatsache,

1) Schreiber, Dieses Archiv Bd. 7.

2) Riegel, Zur Lehre von der Herzirregularität und Incongruenz in der Thätigkeit der beiden Herzhälften. Wiesb. 1891 und D. Arch. f. klin. Med. 27 u. 28.

3) Frank u. Voit, D. Arch. f. klin. Med. 65.

dass verstärkter Spitzenstoss auch bei schwacher Contraction und dementsprechend kleinem Arterienpuls sich finde, bezieht sich auf dilatirte Herzen; beim zweiten Schlag der Hemisystolie ist das Herz aber sicher weniger gefüllt als beim vorangehenden Schlag, ausserdem lag ja bei einer Reihe von Fällen der Stoss beim zweiten Schlag weiter einwärts als beim ersten.)

Auch für die Venenpulse scheint mir die Riegel'sche Erklärung nicht ganz befriedigend. Eine schwächere Herzaction soll die Vene bis zu höherem Grad ausdehnen als die vorausgehende stärkere Herzaction, bloss deshalb, weil die Vene beim Beginn der schwachen Herzaction noch nicht so stark collabirt war, als im anderen Fall; die Venenwand leistet doch entsprechend der stärkeren Ausdehnung stärkeren Widerstand; ihre Wand ist wohl viel schlaffer als die der Arterie, aber der Venendurchmesser wird doch nicht einfach im arithmetischen Verhältniss zum Binnendruck vergrössert, wenigstens

Fig. 10.

Oben Carotis, unten V. jugul., Herzbigeminien; die Vene pulsiert doppelt so oft als die Arterie. (35j. Frau mit alter Mitralstenose und musculärer Tricuspidalinsufficienz.)

nicht, wenn die Wand bereits einigermaassen gespannt ist; und dass dies auf der Höhe des ersten Pulses der Hemisystoliegruppe der Fall ist, kann man wohl leicht auf dem über der Vene oft hörbaren Ton folgern.

Ferner findet der steil ansteigende spitzige Gipfel des zweiten Venenpulses neben dem meist langsam ansteigenden des ersten kaum genügende Erklärung, so lange man den zweiten Schlag nur als schwächer, sonst qualitativ gleich ansieht. Dazu kommt, dass bei manchen Fällen von Hemisystolie (vgl. Fig. 10) die zweite Venenerhebung thatsächlich nicht nur die grössere absolute Gipfelhöhe, sondern auch die grössere Distanz zwischen Fusspunkt und Gipfel aufweist (auch bei Anwendung der Hürthle'schen Registrirkapseln, bei denen die Schleuderung auf ein Minimum reducirt ist).

Eine Durchsicht der Darstellung jener Autoren, welche trotz Riegel's Beweisführung an der alten Auffassung der Hemisystolie

festhalten, zeigt, dass gerade das auffallende Missverhältniss zwischen Arterien- und Venenpuls durch die Riegel'sche Deutung nicht vollkommen geklärt worden ist. Man trifft wenigstens des Oefteren die Meinung, dass zwar völlige Ruhe des linken Ventrikels während des zweiten Herzschlages nicht anzunehmen sei, dass aber die Möglichkeit, die Intensität der Contraction sei am linken Ventrikel erheblich schwächer wie am rechten, nicht geleugnet werden könne.

Ich glaube, dass hier noch zwei Punkte zu berücksichtigen sind. Für's erste handelt es sich überall da, wo Venenpulse deutlich beobachtet und registrirt wurden, um Tricuspidalinsufficienz. Der erste Bigeminuspuls bewirkt starke Anschwellung der Venen. Mit dem Erschlaffen der Kammer kann der Inhalt der Vene aber sogleich nach dem Herzen abfliessen. Die Vene collabirt deshalb zumeist sehr beträchtlich (diastolischer Collaps), und der nun rasch folgende zweite Bigeminusschlag wirft den Kammerinhalt wieder in eine sehr wenig gefüllte, deshalb natürlich besonders leicht dehnbare Vene. Also der in die kurze Pause zwischen beiden Bigeminusschlägen fallende Venencollaps bedingt mit die verhältnissmässige Stärke der zweiten Venenerhebung.

Dass dieser diastolische Collaps der Halsvenen in der That erfolgt, auch wenn die Pause bis zum zweiten Bigeminusschlag recht kurz ist, so kurz, dass die beiden Herzschläge fast unmittelbar auf einander folgen, zeigt die Curve 5, S. 254.

Hierzu kommt als noch wesentlicheres Moment, dass dieser zweite Bigeminusschlag in vielen (nach meiner Erfahrung in den meisten) Fällen die Eigenschaften der von Quincke und Hochhaus[1]) beschriebenen „frustranen Contractionen" hat.

Unter dieser Bezeichnung verstehen die beiden Autoren solche Herzcontractionen, bei welchen ein auffallendes Missverhältniss besteht zwischen den kleinen, oft kaum fühlbaren Arterienpulsen einerseits und dem lauten paukenden 1. Herzton und dem erschütternden Herzstoss andererseits.

Gewöhnlich soll eine solche frustrane Contraction bei Bigeminuspulsen vorkommen (d. h. der zweite Bigeminusschlag soll „frustran" erfolgen). Nach den von H. und Qu. mitgetheilten Krankengeschichten sowie nach eigenen recht zahlreichen Beobachtungen möchte ich den Fall, dass frustrane Contractionen bei anderem als

1) Quincke u. Hochhaus, Deutsches Archiv f. klin. Med. 53.

dem Bigeminusrhythmus vorkommen, mindestens als recht selten ansehen.

Wenn bei Kranken mit Tricuspidalinsufficienz das Herz unregelmässig schlägt und die einzelnen Contractionen verschieden kräftig sind, ohne aber qualitativ verschieden zu sein, dann entsprechen den grossen arteriellen Pulsen auch grosse venöse, den kleinen arteriellen kleine venöse. Ein Beispiel dieser Art giebt die Curve 2, S. 251.

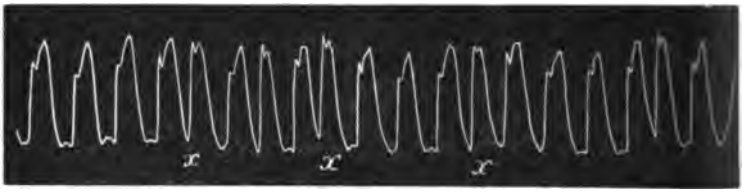


Fig. 11.

Venenpuls eines Falls von Tricuspidalinsufficienz bei Mitralstenose mit Compensationsstörung. Bei x frustrane Contractionen.

Dies Verhältniss kann sich ändern, wenn die Herzcontractionen qualitative Differenzen zeigen, d. h. wenn sich zwischen die gewöhnlichen Pulse einzelne frustrane Contractionen einschieben. Dann zegen die zugehörigen Venenpulse regelmässig eine Aenderung der

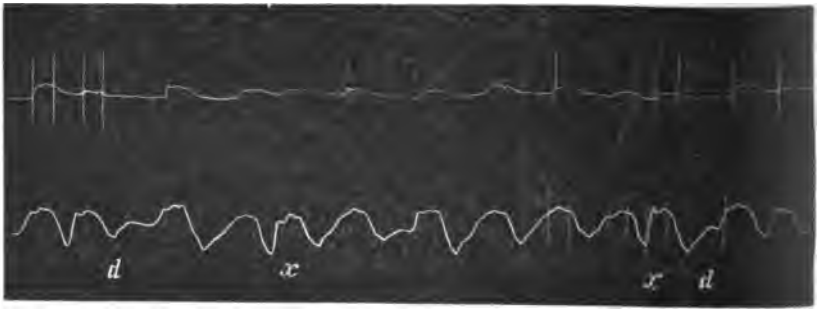


Fig. 12.

Puls der A. carotis (oben) u. V. jugularis (unten) eines Falls von Tricuspidalinsufficienz bei alter Mitralstenose; bei x frustrane Contractionen (bei d scheinbare präsystolische Zacke).

Form: schon bei der einfachen Inspection der pulsirenden Vene fällt die eigenthümlich schnellende Anschwellung auf, der aufgelegte Finger fühlt eine plötzliche ruckweise Dehnung der Vene, die bei der Auscultation als dumpfer Ton hörbar ist, und dem entspricht

eine auffallend steil ansteigende, spitzige, manchmal durch eine Schleuderzacke entstellte Form der Venenpulscurve (s. Fig. 11 u. 12). Die Grösse dieser Erhebungen kann der Grösse der übrigen Venenpulse nachstehen; recht häufig aber übertrifft sie dieselbe, u. z. um so leichter, je rascher die frustrane Contraction auf den vorangehenden normalen Herzschlag folgte.

Bei jenen Fällen von Hemisystolie, in denen die zweite Venenerhebung besonders hoch ist und dadurch in grellem Gegensatz zu der unfühlbaren Arterienwelle steht, findet man nun, soweit ich nach eigener Beobachtung und nach Betrachtung der in anderen Arbeiten, z. B. den Riegel'schen, mitgetheilten Curven urtheilen kann, regelmässig dieselbe steile spitzige Form der Venenpulsbilder wie bei den frustranen Contractionen jener Fälle von Arhythmie (sc. bei Tricuspidalinsufficienz, s. Fig. 10 und 13). Thatsächlich konnte ich in meinen Fällen auch regelmässig den paukenden 1. Ton und den nicht sehr ausgiebigen, aber „erschütternden" Spitzenstoss

Fig. 13.

Oben V. jugul., unten Spitzenstoss (Aufzeichnung der Carotiscurve war wegen der starken Venenpulsation unmöglich); an der Carotis war nur die 1. Bigeminuswelle fühlbar. (ca. 60j. Frau mit Hypertrophie und Dilatation des Herzens bei Arteriosklerose.)

bei den entsprechenden Herzactionen feststellen; der zweite Bigeminusschlag war offenbar ein frustraner im Hochhaus-Quincke-schen Sinne.

Mir scheint, dass die frustrane Natur der zweiten Contractionen bei der Hemisystolie die Erklärung dafür abgeben kann, dass neben dem unfühlbar kleinen Arterienpuls ein ganz grosser Venenpuls vorkommt, der die Höhe der zur ersten Herzcontraction gehörenden Venenerhebung erreichen und sogar übertreffen kann.

Eine bündige Erklärung für die Entstehung der frustranen Contractionen ist allerdings noch nicht gegeben. Hochhaus und Quincke denken an gleichzeitige Contraction aller Ventrikelfasern statt des normalen peristaltischen Verlaufs; Sahli weist hin auf die Analogie zwischen diesem lauten 1. Ton bei frustraner Contraction und dem lauten 1. Ton bei Mitralstenose; beiden Zuständen ist gemeinsam die geringe Füllung des Ventrikels, und es ist leicht

denkbar, dass der schlecht gefüllte Ventrikel sich rascher und zugleich bis zu einem stärkeren Grad der Verkürzung contrahire, dass er damit seine Wand plötzlicher anspanne und somit stärker zum Tönen bringe, als der normal gefüllte Ventrikel. Einer derartigen rascheren Contraction, dem acuteren Druckanstieg im Herzen würde das Venenpulsbild entsprechen. Auch würde hierzu die Beobachtung stimmen, dass die Venencurve um so steiler und höher ist, je rascher die frustrane Contraction dem vorangehenden Herzschlag folgt, je leerer also der Ventrikel war. (Freilich müsste nach der Sahli'schen Deutung eigentlich bei jedem P. bigeminus die zweite Contraction eine frustrane sein.)

XIX.

Ueber den Einfluss des Alkohols auf den Eiweissstoffwechsel bei Fiebernden.

Von

Dr. A. Ott, Heilstätte Oderberg i. Harz.

(Mit 1 Curve.)

Die eiweisssparende Wirkung des Alkohols beim Gesunden dürfte nach den Untersuchungen von Rosenfeld[1]), Clopatt[2]), Rosemann[3]) und Neumann[4]) wohl von keiner Seite mehr ernstlich in Zweifel gezogen werden. Wie es sich herausstellte, beruhten die früheren, gegentheiligen Resultate auf zu kurzer Untersuchungszeit; beim nicht daran gewöhnten Menschen wirkt der Alkohol in der ersten Zeit als Protoplasmagift und dadurch schädigend auf den Eiweissbestand des menschlichen Körpers; erst wenn nach einer gewissen, meist ziemlich kurzen Zeit Gewöhnung daran eingetreten ist, kann seine eiweisssparende Wirkung zur Geltung kommen.

Aus diesen Untersuchungen am Gesunden geht indess noch keineswegs mit Sicherheit hervor, dass der Alkohol auch beim Kranken, speciell beim Fiebernden, wo er sich besonders vor einigen Jahren, vielfach aber auch jetzt noch ausgedehnter Anwendung erfreut, die gleiche Wirkung haben müsse. Theoretisch wäre es im Gegentheil sehr naheliegend, speciell bei fieberhaften Infectionskrankheiten, wo der Organismus ja bereits unter dem Einfluss einer Giftwirkung steht, bei Alkoholzufuhr an eine Cumulation der Wirkung beider Gifte zu denken mit dem Resultat eines verstärkten Eiweisszerfalles. Die Sache hat eine entschieden nicht geringe praktische Bedeutung, denn so lange nicht wenigstens die Unschädlichkeit des Alkohols in dieser Beziehung nachgewiesen war, hätten sich eigentlich seiner therapeutischen Anwendung erhebliche Bedenken in den Weg stellen müssen.

1) Rosenfeld, Therapie der Gegenwart. 1900. Februar.
2) Clopatt, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 11. 1901.
3) Rosemann, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86. 1901.
4) Neumann, Arch. f. Hyg. Bd. 41.

Eine Entscheidung der Frage kann natürlich nur von der experimentellen Untersuchung erwartet werden. Bis jetzt liegen darüber 2 Arbeiten vor, eine von Diakonow[1]) und eine von Hirschfeld[2]). Diakonow hat 7 Versuchsreihen bei fiebernden Kranken mit Typhus resp. Pleuritis unternommen, und dabei theils eine Verbesserung, theils eine Verschlechterung der negativen Stickstoffbilanz beobachtet. Nach der ziemlich eingehenden Kritik dieser Versuche durch Rosemann, der ich mich durchaus anschliessen muss, ist aus ihnen jedoch wegen der zahlreichen Fehlerquellen kein sicheres Resultat zu entnehmen. Das Gleiche gilt von dem ersten der 3 Versuche Hirschfeld's, dem einzigen, der am fiebernden Kranken angestellt ist, während beim zweiten, an Diabetes mit Lungentuberculose leidenden Patienten allerdings eine eiweisssparende Wirkung zweifellos hervortritt.

Ob also der Alkohol beim Fieberkranken eiweisssparend wirkt oder nicht, darüber besitzen wir zur Zeit keine beweiskräftigen Untersuchungen. Allerdings ist es hier auch besonders schwierig, sichere Resultate zu erlangen, dazu müssen eine Anzahl von Bedingungen erfüllt sein, die sich hier nicht häufig, zumal auf längere Dauer, vereint finden. Abgesehen von der bei jeder derartigen Untersuchung zu verlangenden Zuverlässigkeit der Patienten und dem persönlichen Interesse an dem ungestörten Verlauf des Versuches, muss vor Allem Appetit und Verdauungsthätigkeit intact oder doch wenigstens frei von gröberen Störungen sein. Sowohl das Unvermögen, längere Zeit die hier unbedingt erforderliche gleichmässige Nahrung zu sich zu nehmen, als Erbrechen stören die Beweiskraft des Versuches in empfindlicher Weise. Diarrhoe, auch nur intermittirend eintretend, macht eine genaue Kothabgrenzung unmöglich; eine solche ist aber unumgänglich nöthig, namentlich auch deshalb, weil die Versuche am Gesunden gezeigt haben, dass der Alkohol nicht selten störend die Nahrungsresorption beeinflusst.

Natürlich dürfen auch pathologische Transsudate oder Exsudate sich an keiner Stelle des Körpers finden, ferner muss die Nierenthätigkeit normal sein; der Urin darf weder Eiweiss, noch mikroskopisch pathologische Bestandtheile aufweisen. Nur dann ist Garantie gegeben für die regelmässige, ungestörte Ausscheidung der Endproducte des Stoffwechsels.

1) Diakonow, Zur Frage nach dem Einfluss des Alkohols auf die Assimilation und den Stoffwechsel des Stickstoffes bei Typhus. I. Diss. St. Petersburg 1890 (russisch, citirt nach Rosemann, Pflüger's Arch. Bd. 86).

2) Hirschfeld, Berl. klin. Wochenschr. 1895.

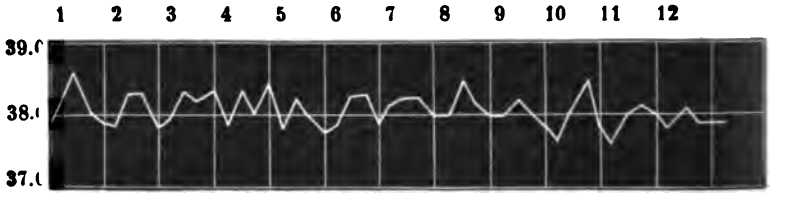
Von wesentlicher Bedeutung ist endlich der Verlauf des Fiebers; derselbe muss während des ganzen Versuches einen gleichmässigen Typus zeigen, entweder als Febris continua, oder als remittirendes Fieber mit gleichmässigen Ausschlägen. Regelloses Fieber deutet auf wechselnden Einfluss des Infectionsstoffes, resp. ungleichmässige Reaction des Organismus darauf, und es ist dann kaum möglich zu beurtheilen, wie weit die Aenderung des Stoffwechsels von der Infection, und wie weit sie vom Alkohol abhängt.

Weiterhin kommt noch dazu, 'dass man beim Fiebernden wohl kaum je in der Lage ist, die Untersuchung so lange auszudehnen, wie es zur Gewinnung eines positiven Resultates am Gesunden meist nöthig war. Ein positiver Versuch ist naturgemäss viel beweisender, als eine ganze Anzahl negativer, und man muss deshalb in relativ kurzer Zeit einen solchen zu erzielen suchen. Das gelingt am ehesten bei schon an Alkohol gewöhnten Kranken und, wie aus den Versuchen der angeführten Autoren hervorzugehen scheint, bei recht reichlicher Ernährung, namentlich mit Eiweiss. So vortheilhaft die letztere auch im chronischen Fieber ist, so selten gelingt es bekanntlich, sie hier längere Zeit durchzuführen.

Ich war gleichwohl in der letzten Zeit in der glücklichen Lage, eine allen Anforderungen entsprechende Untersuchung durchzuführen, zu deren Veröffentlichung ich mich deshalb entschliesse, weil sie ein meines Erachtens unzweifelhaft beweisendes Resultat ergeben hat. Es bedarf wohl nicht der Versicherung, dass der Kranke sich zu diesem Versuch durchaus freiwillig entschlossen hat.

Es handelt sich um einen 1,68 m grossen, netto 57 Kilo wiegenden, also ziemlich fettarmen Kranken mit ausgeprägter Verdichtung des Oberlappens der rechten Lunge; im Auswurf waren spärliche Tuberkelbacillen nachgewiesen. Als Weinarbeiter war Patient an einen regelmässigen Alkoholgenuss von durchschnittlich 2 Flaschen Wein gewöhnt; er hatte allerdings in den letzten 14 Tagen vor dem Versuch nur wenig Alkohol zu sich genommen. Der Kranke fieberte schon seit 3 Wochen in der auf der nachfolgenden Curve verzeichneten Weise; die mit 1 bis 12 verzeichneten Tage entsprechen den Versuchstagen (Aftermessung, 4 mal am Tage, um 7, 12, 5 und 9 Uhr). Ausser dem Lungenbefund waren sonst keine Anomalien am Körper zu finden; der an jedem Versuchstage untersuchte Urin war andauernd eiweissfrei; das mehrmals mit der Centrifuge gewonnene Sediment zeigte mikroskopisch keine abnormen Bestandtheile. 5 Tage vor Beginn der Untersuchung war der Urin bei frei gewählter Nah-

rung zu anderen Zwecken gesammelt worden; er zeigte einen regelmässig zwischen 17 und 18 Gramm schwankenden Stickstoffgehalt.



ein Zeichen von recht gleichmässiger Nahrungszufuhr.

Die Dauer des ganzen Versuches betrug 12 Tage, während deren der Kranke ein und dieselbe Nahrung zu sich nahm, bestehend aus

2000 ccm Milch	mit	12,30 N		1080	Calorien
50 g Schinken . . .	„	1,89	„	40	„
200 g Plasmonzwieback	„	6,34	„	750	„
30 g Cacao	„	1,30	„	180	„
25 g Zucker	„	0,01	„	103	„
Summa		21,84 N		2183	Calorien.

In der ersten viertägigen Periode wurden dieser Nahrung noch hinzugefügt

100 g Zucker mit 0,03 N und 410 Calorien,

so dass die tägliche Nahrung 21,87 N und 2593 Cal. enthielt, entsprechend 45 Calorien pro Körperkilo.

In der zweiten, ebenso langen Periode wurden die letztgenannten 100 g Zucker durch 60 g Alkohol in Form von 170 ccm eines Cognaks ersetzt, der laut Analyse in 100 ccm 35 g Alkohol enthielt; da der Cognak N-frei war, enthielt die Kost am ersten Tage 21,84 N, vom zweiten Tage ab, da andere, etwas weniger N enthaltende Milch zur Verwendung kam, 21,78 N und ebenfalls 45 Calorien pro Körperkilo.

In der dritten und letzten Periode wurden nun diese 60 g Alkohol ohne Ersatz weggelassen, so dass die Nahrung nunmehr 21,77 N, aber nur 39 Cal. pro Kilo enthielt. Die Nahrungscalorien sind nicht bestimmt, sondern aus den von v. Noorden[1]) mitgetheilten Durch-

1) v. Noorden, Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchung. S. 41.

schnittszahlen berechnet (der 20 proc. Plasmonzwieback als 80 Cakes + 20 Eiweiss), was im vorliegenden Fall keinen Fehler bedeutet, weil während des ganzen Versuches dieselben Nahrungsmittel gereicht wurden. Die nähere Beschreibung der dabei beobachteten Technik findet sich bei den Beleganalysen am Schlusse der Arbeit. Der Urin wurde gesammelt von Morgens 9 bis zum anderen Morgen um 9 Uhr; die Kothabgrenzung geschah durch Carmin pulv. 0,3 in Oblatenkapseln; sie war bei dem harten Stuhlgang des Patienten immer scharf. Der Cognak wurde über den ganzen Tag vertheilt getrunken, und zwar, mit Ausnahme des ersten Tages, mit Wasser verdünnt. Die Wasseraufnahme war absichtlich unbeschränkt, dem Bedürfniss angemessen, da es sonst, wie die Thierversuche von Weiske und Flechsig[1]) ergeben hatten, möglicherweise zur Retention von Stoffwechselproducten kommen kann; sie schwankte übrigens, wie die Zahlen für die Urinmenge zeigen, nur innerhalb enger Grenzen. Trotz der hohen Kohlehydratzufuhr trat nur am ersten Tage eine ganz geringe Glykosurie auf, die später verschwand. Endlich sei noch bemerkt, dass der während der ganzen Zeit zu Bett liegende Patient die Kost bis zum letzten Tage mit gutem Appetit und, wie ich mich durch öftere unvermuthete Revision überzeugte, vollständig verzehrte, und nie irgend welche Rauscherscheinungen zeigte. Nachstehende, ohne weitere Erläuterung verständliche Tabelle giebt die Resultate wieder.

Tag	Urinmenge	spec. Gew.	Urin N	Kot N	Summe des ausgeschiedenen N	N der Nahrung	Bilanz ohne Sputum	Sputum N	Bilanz mit Sputum
1	1480	1019	19,32	2,05	21,37	21,87	+ 0,50	0,22	+ 0,28
2	1150	1026	20,19	2,05	22,24	21,87	— 0,37	0,22	— 0,59
3	1110	1027	19,93	2,05	21,98	21,87	— 0,11	0,22	— 0,33
4	1200	1025	20,29	2,05	22,34	21,87	— 0,47	0,22	— 0,69
		Summa	60,41	6,15	66,56	65,61	— 0,95	0,66	— 1,61
	Mittel	pro die	20,14	2,05	22,19	21,87	— 0,32	0,22	— 0,54
5	1160	1025	19,29	2,42	21,71	21,84	+ 0,13	0,45	— 0,32
6	1455	1022	19,88	2,42	22,30	21,78	— 0,52	0,45	— 0,97
7	1150	1025	19,81	2,42	22,23	21,78	— 0,45	0,45	— 0,90
8	1215	1024	19,43	2,42	21,85	21,78	— 0,07	0,45	— 0,52
		Summa	78,41	9,69	88,10	87,18	— 0,92	1,81	— 2,74
	Mittel	pro die	19,60	2,42	22,02	21,79	— 0,23	0,45	— 0,68
9	1200	1025	20,15	2,12	22,27	21,78	— 0,49	0,40	— 0,89
10	1395	1022	21,06	2,12	23,18	21,78	— 1,40	0,40	— 1,80
11	1150	1027	20,95	2,12	23,07	21,78	— 1,29	0,40	— 1,69
12	1255	1026	20,70	2,12	22,82	21,78	— 1,04	0,40	— 1,44
		Summa	82,86	8,48	91,34	87,12	— 4,22	1,61	— 5,83
	Mittel	pro die	20,72	2,12	22,84	21,78	— 1,06	0,40	— 1,46

1) Journ. f. Landw. Bd. 34. 1886, cit. nach Rosemann, Pflüger's Arch. Bd. 86.

Der erste Tag der Anfangsperiode muss bei Berechnung der Durchschnittsbilanz, weil von der vorhergegangenen Ernährung noch abhängig, ausser Betracht gelassen werden.

Betrachtet man den Verlauf des Stoffwechsels, vorerst ohne Berücksichtigung des N-Gehaltes vom Sputum, so zeigt sich die Bilanz der beiden ersten Perioden nur unbedeutend schwankend, um am Schluss der zweiten Periode das Stickstoffgleichgewicht zu erreichen; die Durchschnittsbilanz ist für die beiden Perioden — 0,32 und — 0,23; eine Aenderung des Stoffwechsels ist also durch den Ersatz des Zuckers durch eine isodyname Menge Alkohol nicht eingetreten; schon daraus geht mit einer grossen Wahrscheinlichkeit die eiweisssparende Wirkung des Alkohols im vorliegenden Falle hervor; denn hätte der Alkohol nicht eiweisssparend gewirkt, wie die Kohlehydrate, sondern wäre indifferent gewesen, so hätte die zweite Periode einer Ernährung mit zwar derselben Menge Eiweiss aber nur 39 Calorien, anstatt 46 entsprochen; eine solche erhebliche Verminderung der Calorienzahl hat aber wohl immer, auch wenn die übrig bleibende Nahrung noch ziemlich reichlich ist, eine erheblichere Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Gefolge, als sie aus unserer Tabelle sich ergiebt. Indessen könnte man immerhin einwenden, die noch am 7 Tage — 0,45 N betragende Bilanz sei in Anbetracht dessen, dass der Organismus mit jeder einigermaassen genügenden Nahrung Stickstoffgleichgewicht anstrebt, als das Zeichen der thatsächlich eintretenden Unterernährung anzusehen, welche am 8. Tage dann dem Stickstoffgleichgewicht gewichen sei. Den meines Erachtens unwiderleglichen Beweis, dass dieser Einwand unberechtigt ist, bringt nun die dritte Periode; diese zeigt deutlich, was schon für die zweite Periode zu erwarten gewesen wäre, wenn einfach der Zucker ohne Ersatz weggeblieben wäre: eine erhebliche Vergrösserung der Minusbilanz, die in Summa — 4,22 und im Durchschnitt — 1,06 beträgt, also mehr wie das Dreifache der ersten und beinahe das Fünffache der zweiten beträgt.

Allerdings wirft sich hier noch eine andere Frage auf: Ist es zulässig, aus der vorher betrachteten Bilanz allein den definitiven Schluss zu ziehen, oder muss dabei der N-Gehalt des Sputums berücksichtigt werden. Ein Blick auf die letzte Colonne der Tabelle belehrt uns, dass, selbst wenn das geschieht, das Resultat nicht wesentlich geändert wird. Die Minusbilanz der zweiten Periode ist ja allerdings in Summa um 1,13 und im Durchschnitt um 0,14 N ungünstiger, als die der Zuckerperiode; daraus könnte man aber in Berücksichtigung der viel stärkeren Minusbilanz der dritten Periode

höchstens den Schluss ziehen, dass der Alkohol nicht ganz in dem Maasse sparend gewirkt habe, wie der Zucker. Indess auch dieser Schluss ist nicht zwingend. Das Sputum besteht im Wesentlichen aus Schleim, Leukocyten und abgestossenen Gewebsbestandtheilen und deren Zerfallsproducten. Einfluss auf den Stoffwechsel haben diese Theile nur in so weit, als sie wieder ersetzt werden, wozu natürlich das Eiweiss der Nahrung benutzt werden muss. Das trifft aber bei der Tuberculose nur für den Schleim und die Leukocyten zu; die zerfallenen Theile der Lunge werden bekanntlich nicht wieder regenerirt. Wie gross der Antheil des Sputumstickstoffes ist, der auf die zerfallenen Lungenbestandtheile entfällt, lässt sich natürlich nicht angeben; er ist bei einem so ausgeprägten Fall, wie der vorliegende, schwerlich gering; dazu kommt noch, was die Hauptsache ist, dass er keineswegs gleichmässig zu sein braucht, sondern wohl periodenweise wechselt; so wäre es z. B. ganz gut denkbar, dass der vermehrte Sputumstickstoff in unserer zweiten Periode, der allein die ungünstigere Bilanz derselben verursacht hat, auf eine gerade während dieser Periode erfolgende starke Ausstossung von abgestorbenen Gewebsbestandtheilen zurückzuführen ist, während in die erste Periode zufällig keine stärkere derartige Ausstossung fiel. Jedenfalls glaube ich daraus entnehmen zu müssen, dass die Betrachtung der Bilanz ohne Berücksichtigung des Sputums uns einen ungetrübteren Einblick in den wirklichen Verlauf des Stoffwechsels giebt.

Aus dem mitgetheilten Stoffwechselversuch geht deshalb mit Sicherheit die Thatsache hervor, dass der Alkohol auch beim Fiebernden eiweisssparend zu wirken vermag, und zwar wohl ebenso sehr, wie eine isodyname Menge von Kohlehydraten. Dass in unserem Falle die eiweisssparende Wirkung des Alkohols schon in so kurzer Zeit eingetreten ist, hat ihren Grund einerseits wohl in der früheren Gewöhnung des Kranken an Alkohol, andererseits in der reichlichen, speciell eiweissreichen Ernährung. In den beiden ähnlich ausgefallenen Versuchen von Rosenfeld und Rosemann (1. Versuch) war der letztere Factor wohl auch maassgebend.

Um noch auf einige Einzelheiten einzugehen, so findet sich auch in unserem Versuch, wie mehrmals beim Gesunden, eine auffallend niedrige Stickstoffausscheidung am ersten Alkoholtage. Rosemann hält das nicht für zufällig, sondern sieht darin eine Retentionserscheinung in Folge der Wirkung des Alkohols auf die Nieren. Diese Erklärung dürfte auch wohl für unseren Fall zutreffen; es lässt sich das entnehmen einerseits der Betrachtung der Urinmengen,

die, sonst ziemlich gleichmässig, am zweiten Alkoholtage entsprechend der höheren N-Ausscheidung ziemlich hoch ist; ferner spricht dafür der Umstand, dass Patient an dem fraglichen Tage den Cognak unverdünnt zu sich nahm, während er ihn sonst immer mit Wasser verdünnte.

Ausserdem erscheint noch bemerkenswerth die verschlechterte Ausnutzung des Nahrungsstickstoffes, die ebenfalls bei den Versuchen am Gesunden mehrfach zu beobachten ist; bei Betrachtung der Mittelzahlen der 2. Periode zeigt sich, dass die Stickstoffausscheidung im Urin ziemlich entsprechend der verminderten Resorption abgenommen hat.

Weitgehende praktische Schlüsse aus dieser einen Untersuchungsreihe zu ziehen, erscheint natürlich nicht angängig; nur der dürfte daraus zu entnehmen sein, dass man sich des Alkohols zwar nicht als Nahrungsmittel, dafür stehen uns bessere Dinge zur Verfügung, wohl aber als eines bei mässiger Menge nicht schädlichen Genuss und Stimmung verbessernden Mittels auch beim Fieber, wenn auch nur ausnahmsweise bedienen darf. Namentlich beim chronischen Fieber der Lungenkranken hat ein Mittel, das den Kranken wenigstens hier und da ihre trübe Stimmung verscheucht, oft recht segensreiche Folgen.

Beleganalysen.

1. Milch; dieselbe wurde einem grösseren Quantum kochender Mischmilch entnommen, in grosse, gut verschlossene Flaschen heiss eingefüllt und nach dem Erkalten auf Eis aufbewahrt. Vor der Entnahme des Tagesquantums wurde die Flasche immer erst tüchtig geschüttelt, um das Fett gleichmässig zu vertheilen, die Tagesmilch wurde abgemessen im 1 Liter-Messcylinder, und um den durch das Messen so abgekühlter Flüssigkeiten entstehenden Fehler zu vermeiden, geschah die Abmessung zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl bei der gleichen Temperatur. Die erste Milchportion reichte bis zum 5. Tag incl.; die zweite Portion, die bis zum Ende reichte, wurde gleich der ersten behandelt. Eigentlich wäre bei beiden Milchportionen eine Fettbestimmung erforderlich gewesen, indess mit Rücksicht auf den gleichen Stickstoffgehalt, das gleiche specifische Gewicht 1034,5 beider Quanten und darauf, dass Zahl und Fütterung der Kühe im eigenen Stall während dieser Zeit eine durchaus gleiche geblieben war, glaubte ich davon Abstand nehmen zu können.

1. Milchportion	4,984 ccm [1]) enthalten N	N %	Mittel
	0,03054 0,03074	0,613 0,616	0,615
2. Milchportion			
	0,0304 0,0305	0,610 0,613	0,612

2. Plasmonzwieback, 20 Proc. Plasmon enthaltend, aus einem grösseren Vorrath stammend, der auf Bestellung aus einem Teig gebacken war und in gut schliessenden Blechkisten aufbewahrt wurde:

1,490 g enthalten 0,0477 N = 3,20 Proc. } Mittel
1,165 „ „ 0,03653 „ = 3,14 „ } 3,17 Proc.

3. Cacao, insgesammt aus einer 1 Pfund Blechdose stammend; derselbe wurde mit 400 ccm Milch und 25 g Zucker auf dem Wasserbade von mir selbst gekocht:

0,758 g enthalten 0,03294 N = 4,35 Proc. } Mittel
0,948 „ „ 0,04146 „ = 4,28 „ } 4,32 Proc.

4. Schinken, derselbe von einem Rollschinken geschnitten, wurde möglichst von Fett befreit, fein gehackt und gut gemischt in einer Glasstöpselflasche auf Eis aufbewahrt:

2,296 g enthalten 0,08603 g N = 3,75 Proc. } Mittel
2,024 „ „ 0,07744 „ „ = 3,83 „ } 3,79 Proc.

5. Der gesammte zum Versuch nöthige Zucker wurde im Voraus einer Kiste entnommen und für den Versuch aufbewahrt:

2,235 g enthalten 0,00073 N = 0,032 Proc. } Mittel
1,911 „ „ 0,00048 „ = 0,025 „ } 0,03 Proc.

6. Cognak, 2 Flaschen wurden in einer grösseren Glasstöpselflasche gemischt und darin aufbewahrt. Zwei Kjeldahlbestimmungen ergeben N-Freiheit. Zur Alkoholbestimmung wurde das 49,854 ccm fassende Pyknometer damit gefüllt, der Inhalt in einen Destillirkolben gebracht, 3 mal mit Wasser nachgespült, nach Zusatz von etwas Gerbsäure destillirt, das Destillat im gleichen Pyknometer aufgefangen, bis etwa 40 ccm übergegangen, dann mit Wasser aufgefüllt und gewogen. Dasselbe

1) Hier und beim Harn wurden Pipetten verwandt mit Greiner Friedrich'schem Glashahn mit Doppelbohrung, die bekanntlich ein sehr genaues Abmessen gestatten.

100 ccm enthalten in g[1])

wog 47,1275 g = 0,9452 spec. Gew. 35,1
47,1522 „ = 0,9458 „ „ 34,88.

Berechnet 35 g Alkohol in 100 ccm.

7. Urin:

Tag des Versuches	5,036 ccm enthalten N	N %
1	0,0657 0,0653	1,304 1,296
2	0,0882 0,0886	1,752 1,760
3	0,0904 0,0904	1,795 1,795
4	0,0852 0,0850	1,693 1,689
5	0,0838 0,0836	1,665 1,661
6	0,0687 0,0689	1,363 1,368
7	0,0868 0,0868	1,723 1,723
8	0,0805 0,0803	1,599 1,595
9	0,0844 0,0846	1,676 1,681
10	0,0760 0,0762	1,509 1,513
11	0,0916 0,0919	1,819 1,825
12	0,0830 0,0832	1,647 1,652

8. Koth, derselbe wurde nach dem Zusatz von Schwefelsäure zuerst auf dem Wasserbade unter schliesslichem Alkoholzusatz und dann bei 107° getrocknet.

1. Periode, Trockensubstanz 197,8 g.
1,958 enthalten 0,0810 N = 4,138 Proc.
2,519 „ 0,1044 „ = 4,242 „

2. Periode, Trockensubstanz 231,4 g.
1,436 enthalten 0,0610 N = 4,249 Proc.
2,039 „ 0,0842 „ = 4,128 „

3. Periode, Trockensubstanz 260,7 g. Die auffallend hohe Menge Trockensubstanz rührt hier davon her, dass dem frischen Koth aus Versehen ein erheblicher Ueberschuss an Schwefelsäure zugesetzt

1) Nach Bujard und Baier, Hilfsbuch für Nahrungsmittelchemiker. Berlin 1900, Springer, S. 245.

war. Um beim Trocknen keine schmierige Masse zu erhalten, musste die Säure abgestumpft werden, wozu über 200 ccm gesättigte Sodalösung erforderlich waren,

1,334 enthalten 0,0437 N = 3,272 Proc.
1,453 „ 0,0470 „ = 3,236 „

9. Sputum, dasselbe wurde in etwas Phenol enthaltende Spucknäpfe entleert und zuerst auf dem Wasserbad, dann bei 107° getrocknet.

1. Periode, Trockensubstanz 10,1 g.
0,901 enthalten 0,0786 N = 8,729 Proc.
0,952 „ 0,0832 „ = 8,743 „
2. Periode, Trockensubstanz 25,6 g.
1,230 enthalten 0,0866 N = 7,038 Proc.
1,799 „ 0,1271 „ = 7,064 „
3. Periode, Trockensubstanz 20,2 g.
1,005 enthalten 0,0806 N = 8,014 Proc.
1,187 „ 0,0941 „ = 7,923 „

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

167. Ueber Bufonin und Bufotalin, die wirksamen Bestandtheile des Krötenhautdrüsensecretes.

Ausgeführt mit Unterstützung des Elizabeth Thompson Science Fund in Boston.

Von

Edwin S. Faust,

Privatdocent und I. Assistent des Institutes.

I. Historisches über das Krötengift.

Es ist eine längst bekannte Thatsache, dass das Hautdrüsensecret einer Anzahl von nackten Amphibien giftige Substanzen enthält. Seit den ältesten Zeiten wird in den Schriften der Gelehrten und der Dichter dieser Thatsache immer wieder Erwähnung gethan, und auch im Volksmunde lebte der Glaube an die Giftigkeit der Salamander, Molche und Kröten von Generation zu Generation fort. Ganz besonders ist es die Kröte, die von jeher als Urbild des Hässlichen und Verabscheuungswürdigen ihren Platz in der Naturgeschichte des Volkes behauptet hat.

Die Angaben der älteren Autoren über die Giftigkeit oder Unschädlichkeit der Kröten sind sehr widersprechender Natur, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass dieselben ihre Angaben den Schriften früherer Autoren entnahmen, selbst aber keine Thierversuche ausführten, oder, falls Letzteres geschah, sie nicht mit dem Hautdrüsensecret, sondern vielmehr mit dem Harn oder dem Darminhalt dieser Thiere ihre Versuche anstellten.

Ohne auf die mit negativen Resultaten verlaufenen Versuche näher einzugehen, sei hier nur kurz der hauptsächlichsten Angaben und Versuche derjenigen Forscher gedacht, welche sich mit dem uns hier interessirenden Gift beschäftigt haben.

Ambroise Paré (1510—1590) widmet in seinem bekannten Werke [1]) im 21. Buche desselben, welches von den Giften handelt,

1) Ambroise Paré: Les oeuvres de ... 1575.

das 31. Capitel dieses Buches dem Krötengift.[1]) Das betreffende Capitel trägt die Ueberschrift: „De la morsure du Crapaut". Paré; der sonst kritische Beobachter, glaubt noch an einen giftigen „Biss" der Kröten, obwohl er weiss, dass dieselben keine Zähne haben. Dieser Autor berichtet über einen Fall von Vergiftung zweier Männer durch das Gift der Kröten. Zwei Kaufleute sollen in der Nähe der Stadt Toulouse in eine Herberge eingekehrt sein. Bis zur Herrichtung der Mahlzeit spazirten sie in einem angrenzenden Garten, brachen bei dieser Gelegenheit einige Blätter von einem Salbeistrauch und brachten dieselben frisch und ungewaschen in ihren Wein. Bald darauf wurden die beiden Kaufleute von Schwindel befallen, fielen in Ohnmacht, es stellten sich Krämpfe ein und der Puls versagte. Lippen und Zunge waren schwarz gefärbt, es stellten sich heftiges, wiederholtes Erbrechen und kalter Schweiss ein, und bald darauf erfolgte der Tod der beiden Vergifteten. Bei der gerichtlichen Untersuchung stellte sich dann heraus, dass in der Nähe und im Boden unter dem Salbeistrauch eine grosse Anzahl von Kröten vorhanden war, und man schloss daraus, dass das Gift dieser Thiere an oder in den Salbeiblättern enthalten gewesen sei, und dass dasselbe den Tod der beiden Kaufleute verursacht habe.

Paré beschreibt die Wirkungen des Krötengiftes folgendermaassen: Les accidents qui adviennent de leur venin, sont que le malade devient jaune, et tout le corps lui enfle, en sorte qu'il ne peut avoir son haleine et halette comme un chien qui a grandement couru .... Puis lui viennent d'abondant vertigines, spasme, defaillance de coeur et après la mort ....

In dieser Abhandlung erzählt Paré auch von einem von seinem Zeitgenossen Rondelet (1507—1566) beobachteten Falle von Vergiftung durch das uns hier interessirende Gift. Paré schreibt: Il (Rondelet) dit avoir veu une femme, qui mourut pour avoir mangé des herbes sur lesquelles un crapaut avoit haleiné et jetté son venin" ... Und weiter: „Les meschans bourreaux empoisonneurs en font plusieurs venins, lesquels il faut plustost taire que dire".

Die bei Paré, Rondelet und anderen Autoren dieser Zeit vertretene und auch noch späterhin weitverbreitete Meinung, die Kröten besässen das Vermögen, Giftstoffe der Pflanzen, mit welchen sie in Berührung kämen, sowie auch Giftstoffe aus dem Boden in sich aufzunehmen, erklärt den Namen „Erdmagnete", wie diese Thiere früher oft bezeichnet wurden. Ganz besonders sollten die-

1) 21. Livre Chap. XXXI, p. 773. 1575.

selben die giftigen Bestandtheile der Schwämme an sich ziehen können. Diesem Volksglauben verdanken denn auch die Schwämme die Bezeichnungen „Paddenstoelen" im Holländischen und „Toadstools" im Englischen, welche Ausdrücke wörtlich übersetzt gleich „Krötenstühle" zu setzen wären.

Ein weiterer, jedoch weniger glaubhafter Fall von Vergiftung eines Menschen durch das Krötengift, welcher überdies nicht wie die Fälle von Paré und Rondelet mit letalem Ausgang endete, sondern unter baldiger Genesung verlief, ist von Delamazière[1]) beschrieben worden. Diese Mittheilung enthält so viel Unwahrscheinliches, dass ich auf die Wiedergabe des Inhalts verzichte.

Im Jahre 1768 beschäftigte sich Laurentius[2]) in Wien gelegentlich einer Reihe von Versuchen über die giftigen Eigenschaften der Reptilien auch mit dem Krötengift. Seine Thierversuche sind wenig beweisend. Als Hauptergebniss derselben ist die Thatsache zu nennen, dass das Hautsecret der Kröte bei Hunden reichlichen Speichelfluss und lange anhaltendes Erbrechen bewirkt.

Auf Veranlassung von Magendie untersuchte Pelletier[3]) im Jahre 1817 als erster das Hautdrüsensecret der Kröte chemisch. Dieser Forscher beschreibt die Eigenschaften des Secretes etwa wie folgt. Das Secret ist von gelblicher Farbe und öliger Beschaffenheit oder Consistenz. An der Luft wird es bald dickflüssig und kann beim Eintrocknen auf einer Glasplatte in Form von Schuppen erhalten werden.

Die Substanz besitzt einen sehr bitteren, scharfen und ätzenden Geschmack, giebt mit Wasser eine Emulsion und röthet Lackmustinctur stark. Wegen der geringen, ihm zur Verfügung stehenden Menge von Material konnte Pelletier nur Folgendes feststellen. Es finden sich nach ihm in dem Krötengift

1) Eine Säure, theils in freiem Zustande, theils an eine Base gebunden. Der Anwesenheit dieser Säure scheint das Gift seine Schärfe zu verdanken.

2) Eine Fettsubstanz (une matière grasse) von sehr bitterem Geschmack.

3) Eine thierische Substanz (matière animale), welche eine ge-

---

1) Delamazière: Observation sur le venin du crapaud. Journal de Médecine, Chirurgie, Pharmacie etc. Tome XV, p. 220. Paris, September 1761.

2) Laurentius: Specimen medicum exhibens synopsin reptilium etc. p. 113 bis 133. Viennae 1768.

3) Pelletier: Note sur le venin des crapauds. Journal de Médecine, Chirurgie, Pharmacie etc. Tome XL, p. 75. Paris 1817.

wisse Aehnlichkeit mit der Gelatine zeigt, sich jedoch in mancher Hinsicht von dieser unterscheidet.

Mit Rücksicht auf den von Pelletier mitgetheilten Befund der sauren Reaction des Krötenhautsecretes sei hier einer Angabe von Duméril und Bibron[1]) gedacht, welche Autoren berichten, dass einige Kröten, in Wasser gesetzt und sodann beunruhigt oder gereizt, dem Wasser so stark saure Reaction mittheilten, dass Frösche und Salamander, welche man in dieses Wasser eintauchte, sogleich starben.

Wie ich weiter unten zeigen werde, ermöglichen die Eigenschaften der wirksamen Substanz des Hautsecretes der Kröten ein solches Resultat bei einem derartigen Versuche.

Im Jahre 1851 machten Gratiolet und Cloëz[2]) im Anschluss an Versuche mit dem Hautdrüsensecret des Salamanders auch solche, in welchen sie die Wirkung des Secrets von „Rana bufo" kennen zu lernen suchten. Sie brachten 5 Vögeln das rahmartige Hautdrüsensecret der Kröte bei und sahen sämmtliche Versuchsthiere ohne Krampferscheinungen innerhalb 5—6 Minuten sterben. Sie constatirten, dass das Gift durch Eintrocknen seine Wirksamkeit nicht verliert, und dass diese ebenso erhalten bleibt, wenn man die saure Reaction des Secrets durch Kali neutralisirt.

In einer zweiten Abhandlung berichten die genannten Autoren im folgenden Jahr[3]) über Versuche zur Darstellung des wirksamen Körpers.

Das getrocknete Secret wurde mit Aether behandelt, in welchen das wirksame Princip zum Theil überging. Dem noch stark wirksamen Rückstand wurde die Hauptmenge des Giftes durch Behandlung mit kaltem und heissem Alkohol entzogen. Nach dem Abdampfen des Alkohols hinterblieb eine harzartige Masse, die sich als sehr wirksam erwies, sich in salzsäurehaltigem Wasser vollständig löste und aus dieser Lösung mittels Platin- oder Quecksilberchlorid gefällt werden konnte. Zusatz von Ammoniak bewirkte eine flockige Fällung, welche sich in Essigsäure löste. Letztere

1) Duméril et Bibron: Erpétologie générale ou histoire naturelle complète des reptiles. Vol. I, p. 205. Paris 1834.

2) Note sur les propriétés vénéneuses de l'humeur lactescente que sécrètent les pustules cutanées de la Salamandre terrestre et du Crapaud commun; par MM. Pierre Gratiolet et S. Cloëz. Comptes rendus des Séances de l'Academie des Sciences. T. XXXII, Séance du Lundi, 21. April 1851.

3) Nouvelles observations sur le venin contenu dans les pustules cutanées des Batraciens. Comptes rendus d. Séances de l'Academie des Sciences. T. XXXIV. Mai 1852.

Lösung hinterliess beim Eindampfen einen kristallinischen Rückstand, welcher nach 4 Stunden unter Auftreten tetanischer Krämpfe einen Hänfling tödtete. Gratiolet und Cloëz hielten die wirksame Substanz des Krötenhautsecretes nach diesen Reactionen für eine organische Base, ein Alkaloid. Sie wiesen bei diesen Versuchen besonders auf einen Sectionsbefund hin, den sie bei allen vergifteten Vögeln fanden, nämlich die Füllung der halbzirkelförmigen Kanäle mit Blut.

Das Jahr 1852 brachte zwei weitere Mittheilungen über das Krötengift, von denen die eine zwar nur ein negatives Resultat ergab, trotzdem aber, der Vollständigkeit halber, hier angeführt werden möge.

Hautz[1]) untersuchte „den Saft, den die Kröte, wenn sie gereizt oder geängstigt wird, mit einer gewissen Gewalt ausspritzt", und fand darin nur Harnstoff, etwa 1/2 Procent des frischen Saftes. Die Veranlassung zu dieser Untersuchung gab der Umstand, dass ein Bekannter, welchem zufällig etwas von „genanntem Safte" ins Auge gerathen war, grosse Schmerzen darnach empfand.

Man kann nun mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass dem Harne, der bei der angegebenen Versuchsmethode in diesem Falle untersucht wurde, auch die giftige Substanz des Hautsecrets beigemengt war, und dass letztere bei der chemischen Untersuchung übersehen wurde.

Aehnliche negative Resultate in Bezug auf die Giftigkeit der Kröten haben auch Davy[2]) und Rainey[3]) erhalten, wahrscheinlich aus demselben Grunde.[4])

Gemminger[5]) fand, in Uebereinstimmung mit Gratiolet und Cloëz, dass das Hautsecret der Kröte ein stark wirkendes Gift enthalte. In den Käfig, in welchem sich ein Sperber (Astur nisus) befand, warf G. eine lebende Kröte.

„Mit schnellem Sprunge schlug der Sperber seine scharfen Krallen in den Krötenleib und versuchte mit dem Schnabel mehrere Hiebe an verschiedenen Stellen ... Plötzlich sprang er, wie in Angst, unter fortwährendem Kopfschütteln von der Kröte weg ... Der Sperber schien wie betäubt, wankte kopfschüttelnd auf dem .... Boden des Käfigs umher, sprang sofort mit Mühe noch auf seine Sprosse, versuchte ein paar mal, wiewohl vergeblich, sich zu erbrechen und stürzte todt rückwärts von derselben herab — alles dies in einem Zeitraum von

1) Oswald Hautz: Harnstoff im Harne der Kröte (Bufo cinereus). Annalen der Chemie und Pharmacie. Band LXXXIV, S. 127. 1852.

2) John Davy: On the acrid fluid secreted by the common toad — in his. Researches Phys. and Anat. I, pp. 106—112. London 1839.

3) George Rainey: Quarterly Journal of Microscop. Science. July 1855.

4) Vgl. hierzu die Ausführungen bei Zalesky: Ueber das Samandarin. Hoppe-Seyler's Medicinisch-chemische Untersuchungen. S. 97 u. 105.

5) Gemminger: Tödtliche Vergiftung eines Sperbers durch eine Kröte. Illustrirte Medicinische Zeitung, herausgegeben von Rubner. Bd. I, S. 355. 1852.

wenigen Secunden. .... Bemerkenswerth an dem durch die Kröte getödteten Sperber erschien mir noch die schnell eingetretene, bläulich livide Färbung der Mund- und Rachenschleimhaut, was doch auf einen directen Contact mit einem alterirenden Stoffe deutet .... Wie der vorliegende Fall es klar nachweist, so bin ich fest überzeugt, dass dieses Thier (die Kröte) unter zur Zeit noch unbekannten Umständen ein schnell wirkendes .... furchtbares Gift besitze, das in seinen Folgen dem Strychnin ähnliche Wirkungen zeigt."

Gemminger meint, dass das Gift der Kröte den Sperber in Folge von Rückenmarkslähmung getötet habe.

Zwei Jahre später veröffentlichte Vulpian[1]) Versuche über die Wirkungen des Krötengiftes. Er experimentirte an Hunden, Meerschweinchen, Fröschen bei subcutaner und stomachaler Application des Hautdrüsensecrets und fasst seine Beobachtungen dahin zusammen, dass das Gift bei subcutaner Application Hunde und Meerschweinchen in ½—1 Stunde tödtet. Den Verlauf der Vergiftung theilt Vulpian in 4 Perioden ein: 1. ein Stadium der Erregung, 2. eine Periode der Erschlaffung, 3. eine Periode, währnd welcher Brechneigung besteht oder es zum Erbrechen kommt, und 4. bei Meerschweinchen das Auftreten von Krämpfen und darauf Tod.

Bei Hunden hat Vulpian keine Krämpfe auftreten sehen; bei Fröschen dagegen sollen dem Tode des Thieres stets Convulsionen vorausgehen. Brachte Vulpian das Krötenhautsecret in den Magen, so traten bei Hunden keinerlei Erscheinungen auf, Frösche wurden auch bei dieser Art der Application des Giftes getödtet, die Wirkungen traten nur später ein. Der Autor weist auf ähnliche von ihm angestellte Versuche mit Curare hin, wobei sich gezeigt hatte, dass Frösche, im Gegensatz zu den Säugethieren, bei stomachaler Application von Curare ebenso schnell sterben als nach subcutaner Einverleibung.

Die Erregbarkeit der Muskeln und der Nerven ist nicht herabgesetzt. Bei Eröffnung des Thorax von vergifteten Hunden sah Vulpian sofort nach dem Tode des Thieres das Herz still stehen, die Vorhöfe und die Hohlvenen stark gefüllt. Auf mechanischen Reiz reagirten Vorhöfe und Ventrikel schwach.

Bei Meerschweinchen nahm die Zahl der Herzschläge stark ab, und waren im Moment des Todes kaum fühlbar. An Fröschen constatirte Vulpian einen systolischen Herzstillstand.

1) Vulpian: Sur le venin du crapaud commun. Comptes rendus et Mémoires de la Société de Biologie. Novembre 1854.

In einer zweiten Abhandlung aus dem Jahre 1856 berichtet derselbe Autor[1]) über Versuche, welche er über die Wirkungen der Gifte der Kröte, des Erd- und des Wassersalamanders angestellt hatte. Zu sämmtlichen Versuchen wurden auch hier die den Thieren entnommenen Hautsecrete verwendet. In Bezug auf das Krötengift bringt diese Arbeit nichts Neues, abgesehen davon, dass Vulpian nachwies, dass die Kröte gegen ihr eigenes Gift sehr widerstandsfähig, wenn nicht immun, sei. Hervorzuheben ist nur, dass dieser Forscher die nach Einverleibung des Hautdrüsensecrets der Kröte auftretenden Krämpfe auf eine Wirkung auf das Centralnervensystem zurückführt[2]).

Im Jahre 1871 unternahm Domenico Fornara[3]) im Laboratorium von Trinchese in Bologna eine Untersuchung über die Wirkungen von Upas Antiar, und machte bei dieser Gelegenheit die Beobachtung, dass eine Menge des aus genannter Pflanze gewonnenen Giftes, welches einen Hund tödtete, auf Kröten ohne Wirkung blieb. Eine ähnliche Erfahrung hatte vor Fornara Vulpian[4]) gemacht, als er an Kröten mit Hommolle's und Quevenne's Digitalin experimentirte. Fornara fand, wie Vulpian bereits festgestellt hatte, dass die Kröte sich auch gegen ihr eigenes Gift, ebenso wie gegen das Antiarin, sehr resistent erwies und erklärte diese Widerstandsfähigkeit durch Gewöhnung an das von ihr producirte Gift.

Auf Veranlassung von Fornara machte dann Casali in Bologna eine Analyse des Krötenhautsecrets, deren Resultate 1873 bekannt gegeben wurden.[5])

Casali will in dem Blut (dans les veines) von Bufo viridis im frischen Zustande Ameisensäure gefunden haben, und in dem giftigen Secret eine stickstoffhaltige Verbindung (un vrai alcaloïde azoté), eine Base, für welche der Name „Bufidin" vorgeschlagen wird. Die Wirkung dieser Base soll mit der Wirkung des ganzen

1) Vulpian: Étude physiologique des venins du crapaud, du triton et de la salamandre terrestre. Comptes rendus et Mémoires de la Société de Biologie. 2· Série. III. p. 125. 1856.

2) Loc. cit. p. 135.

3) Domenico Fornara: Studi sperimentali sopra l'azione dell' Upas Antiar e del veleno del Rospo, fatti nel museo zoologico della R. Università di Bologna (als Monographie erschienen). Tipografia del R. Istituto Sordo-muti. Genova 1872.

4) Gaz. méd. de Paris. p. 559—560. 1855.

5) Il veleno del rospo e la Bufidina. Studi sperimentali fatti nel Museo zoologico della R. Università di Bologna dal Dott. Domenico Fornara, con una nota sopra le esperienze chimiche relative del Prof. Adolfo Casali. Rivista clinica di Bologna. No. 10, p. 297. Ottobre 1873.

Secrets übereinstimmen. Casali erhielt diesen Körper in farblosem aber amorphem Zustand. Derselbe war wenig löslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform, Aether, Aethyl- und Amylalkohol, und gab mit Salzsäure eine grüne Färbung. Die letztere erinnerte an diejenige, welche Digitalin mit Salzsäure gibt.

Der genannte Autor bediente sich zur Darstellung des giftigen, „Bufidin" genannten Körpers der Ausschüttelungsmethoden in ihren verschiedenen Modificationen: 1. nach Stas, 2. nach Erdmann-Uslar und 3. nach Selmi.

Die ätherischen und amylalkoholischen Auszüge hinterliessen nach dem Verjagen der Lösungsmittel schliesslich das Bufidin, welches als freie Verbindung schwach alkalisch reagirte, sich als nicht flüchtig erwies und beim Erhitzen sich unter Abspaltung von Ammoniak zersetzte. Das „Bufidin" von Casali bildete mit Säuren Salze, von welchen er jedoch nur das Acetat darstellte. Auch das essigsaure Salz der Base vermochte derselbe nicht in crystallinischem Zustande zu erhalten.

Dasselbe gab mit den meisten Alkaloidreagentien Fällungen oder charakteristische Farbenreactionen. Elementaranalysen des „Bufidins" sind nicht ausgeführt worden.

Fornara erhielt das Gift resp. den alkoholischen Auszug des Hautsecretes auch in der Weise, dass er die Thiere auf einen Rahmen aufspannte und sie dann mit inducirten Strömen reizte, während sie von einem Strahl Wassers oder verdünnten Alkohols bespült wurden. Die ablaufende Flüssigkeit wurde in einem Gefässe aufgefangen und nach dem Einengen oder Eintrocknen mit Alkohol behandelt. Mit dem auf diese Weise gewonnenen Gift stellte Fornara seine Thierversuche an. Die Ergebnisse der letzteren stimmen im Wesentlichen mit den Erfahrungen früherer Beobachter überein. Die Wirkungen des Krötengiftes sind nach Fornara[1]) denjenigen der Digitalinstoffe äusserst ähnliche, nur soll die Nausea bei ersteren früher eintreten und sich hartnäckiger behaupten als bei letzteren. Eine genaue Dosirung und Bestimmung der letalen Gabe des Giftes war Fornara mit seinen Präparaten nicht möglich. Es findet sich[2]) in der letzt citirten Arbeit die Angabe, dass ein Kaninchen erst bei Einverleibung von 90 cg „Phrynin" in den Magen nach Verlauf von 5 Stunden starb!! (Vergl. unten S. 301).

1) Fornara: Sur les effets physiologique du venin de crapaud. Journal de Therapeutique. T. IV. pp. 929—938. 1877, sowie auch die schon citirten Abhandlungen desselben.

2) loc. cit. p. 930.

Bei der subcutanen Application hat Fornara an der Injectionsstelle Entzündung, Abscessbildung und Gangrän eintreten sehen.

Kleinere Gaben sollen eine erregende Wirkung bedingen. Nach grösseren Gaben erfolgt Salivation, die Athmung wird frequenter, und es tritt Erbrechen ein. Tödtliche Gaben sollen nach Fornara bei Kaninchen und manchmal auch bei Fröschen Convulsionen hervorrufen. Bei der letzteren Thierart soll die Sensibilität und die Reflexerregbarkeit zunächst gesteigert sein, wie dieser Autor überhaupt eine directe Wirkung des „Phrynins" auf das Nervensystem als nach seinen Versuchen sicher festgestellt annimmt. Bezüglich der Wirkungen des Giftes auf den Circulationsapparat, bringt Fornara nichts Neues. Er schliesst seine Abhandlung mit Erwägungen über die möglichen therapeutischen Anwendungen des „Phrynins".

Fornara setzte seine Untersuchungen über diesen Gegenstand 1874 im Laboratorium von Claude Bernard fort, in der Hoffnung, das wirksame Princip des Krötengiftes in reinem Zustande zu erhalten und einer therapeutischen Anwendung zugänglich zu machen, wie aus einem von ihm an Gubler gerichteten Briefe [1]) hervorgeht. Er verwendete zu diesem Zweck die an der Luft getrockneten Häute von Bufo viridis, welche er nach dem Zerkleinern derselben mit Alkohol extrahirte. Nach dem Abdestilliren des Alkohols wurde der Rückstand nochmals mit absolutem Alkohol ausgezogen. Derselbe hinterliess nach dem Verjagen eine etwas hygroskopische, stark riechende, (d'une odeur vireuse) dunkel gelbrothe Masse. Diese Substanz nannte Fornara „Frynine" [2]) (Phrynin).

Obwohl schon Casali 4 Jahre früher (1873) den wirksamen Körper angeblich in reinem Zustande erhalten und denselben im Einverständniss mit Fornara „Bufidin" genannt hatte, will letzterer, mit Rücksicht auf eine eventuelle therapeutische Anwendung des Krötengiftes, für den alkoholischen Auszug der Krötenhäute nunmehr die Benennung Phrynin einführen. [3]) Fornara ist der Ansicht, dass, falls das Krötengift als Arzneimittel Anwendung finden sollte, doch stets der auf obige Weise dargestellte Stoff (der alkoholische Auszug, resp. die nach dem Verjagen des Alkohols zurückbleibende Masse) als Grundsubstanz oder Basis aller pharmazeutischen Präparate dienen müsse. In zarter Rücksicht auf die mit diesem Stoff zu behandelnden Patienten will daher Fornara anstatt „ex-

1) Journal de Therapeutique. T. IV. p. 882. 1877.

2) Fornara: Sur les effets physiologiques du venin de crapaud. loc. cit. p. 885.

3) loc. cit. p. 885.

trait alcoolique de venin du crapaud" das Wort „Phrynin" gesetzt wissen. Da nun aber der alkoholische Auszug der Krötenhäute, wie später gezeigt werden soll, verschiedene Substanzen enthält, so muss das „Phrynin" von Fornara als ein Gemenge bezeichnet werden, und dieser Name als Bezeichnung des in dem Secret der Hautdrüsen der Kröte enthaltenen pharmakologisch wirksamen Körpers, wie das in der Literatur vielfach geschieht, füglich nunmehr in Wegfall kommen.

Nach Fornara ist das Krötengift meines Wissens nur noch einmal Gegenstand einer chemischen Untersuchung geworden. Calmels, der bereits im Jahre 1883 die das Gift secernirenden Drüsen der Kröte histologisch eingehend untersucht hatte[1]), beschäftigte sich im folgenden Jahre auch mit der chemischen Natur des abgesonderten Giftes. Er giebt an[2]), in dem Secret Methylcarbylamin und Isocyanessigsäure gefunden zu haben. Ersteres soll dem Secret, wenigstens zum Theil, dessen charakteristischen Geruch und die Giftwirkung verleihen. Auch beim Wassersalamander oder Kammmolch (Triton cristatus) will Calmels eine Isocyanverbindung im Hautsecret gefunden haben, und zwar in diesem Fall die α-Isocyanpropionsäure, in Form eines Pseudo-lecithins, welches sich in Gegenwart von Wasser in Di-Oleïn, Alanin und Ameisensäure spalten soll. Dagegen hatte Capparelli[3]) im Hautsecret von Triton cristatus eine N-haltige, aber ungiftige Substanz, andererseits einen stickstofffreien Körper mit sauren Eigenschaften gefunden, welcher stark wirksam war.

Im Jahre 1889 hat sich Kobert mit dem Krötengift und den Secretionsvorgängen bei der Absonderung desselben beschäftigt.[4]) Kobert fand im Chlorbaryum ein Mittel, welches die Ausscheidung des Krötenhautdrüsensecretes stark beeinflusste. Nach subcutaner Injection von 0,05 gr Chlorbaryum sah er binnen 10 Minuten ein Austreten milchweisser Tröpfchen des Secretes aus den Hautdrüsen. „Nach 15 Minuten sind die ausgetretenen Mengen so reichlich, dass

1) Calmels: Étude histologique des Glandes à venin du crapaud, et recherches sur les modifications apportées dans leur évolution normale par l'excitation électrique de l'animal. Archives de physiologie normale et pathologique. 3. Série. T. I. p. 322. 1883.

2) Calmels: Sur le venin des Batraciens. Comptes rendus des Séances de l'Academie des Sciences. T. IIC. p. 436. 1884.

3) Capparelli: Recherches sur le venin du Triton cristatus. Archives italiennes de Biologie. Tome IV, p. 72. 1883.

4) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft. April 1889.

die Thiere auf dem Kopfe, dem Rücken und der Rückseite der Extremitäten wie mit Milchrahm bestrichen aussehen."

Atropin hatte auf die Secretion keinen Einfluss. Nach Application von Curare blieb die Absonderung des Secretes, sowohl auf elektrische Reizung als auch nach Einverleibung von Chlorbaryum, aus.

Phisalix und Bertrand[1]) haben 1893 das Blut von Bufo vulgaris auf etwaige giftige Bestandtheile untersucht und fanden, dass der von den Hautdrüsen dieser Thiere secernirte giftige Körper sich auch im Blute derselben nachweisen liess, jedoch in weit geringerer Menge darin vorhanden sei. Die Gegenwart des wirksamen Körpers im Blute wurde durch Thierversuche nachgewiesen. Die genannten Forscher meinen, dass die Gegenwart des Giftstoffes oder der Giftstoffe im Blut auf eine „innere Secretion" der Hautdrüsen zurückzuführen sei und dass die Gewöhnung an und die relative Immunität der Thiere gegen ihr eigenes Gift durch diese „innere Secretion" zu erklären wäre.

Schliesslich hat noch im Jahre 1894 Pugliese[2]) einen Beitrag zur Kenntniss der Wirkungen des Krötengiftes geliefert.

Der genannte Autor sah auf Zusatz einer genügenden Menge trockenen Krötengiftes oder einer sauren wässerigen Lösung des Giftes zu einer Blutlösung, das gelöste Hämoglobin nach einiger Zeit in Methämoglobin übergehen.

Mit neutralisirtem Krötengift versetzt, liess die Blutlösung nur auf Zusatz einer grösseren Giftmenge und nach längerer Zeit die Bildung von Methämoglobin erkennen.

Auf Zusatz von trocknem Krötengift oder einer sauren Lösung desselben im Ueberschuss nahm die Blutlösung stark saure Reaction an. Es kam dann zur Bildung von Hämatin.

Erhöhung der Temperatur auf 37° beschleunigte die Bildung von Methämoglobin.

Bei Versuchen an mit Krötengift vergifteten Thieren konnte Pugliese im circulierenden Blute keine chemischen Veränderungen des Hämoglobins nachweisen.

Ich habe keine derartigen Versuche ausgeführt. Man wird wohl nicht fehl gehen, wenn man als Erklärung für die von Pugliese

1) Phisalix et Bertrand: Recherches sur la Toxicité du sang du crapaud commun. Contribution à l'étude de la sécrétion interne des glandes à venin. Archives de Physiologie normale et pathologique. 5. Serie. Tome V. p. 511. Paris 1893.

2) Sull' Azione metemoglobinogena dell Veleno di Rospo per il Dott. Angelo Pugliese. Archivio di Farmacologia e Terapeutica. Volume II. p. 321. 1894.

beobachteten Wirkungen des Krötengiftes auf das Blut, resp. das Hämoglobin, annimmt, es handle sich um eine Säurewirkung. Wie ich weiter unten zeigen werde, hat der wirksame Bestandtheil des Krötengiftes ausgesprochenen sauren Charakter. Diese Thatsache scheint mir die Befunde von Pugliese in befriedigender Weise erklären zu können.

Ich habe hier in Kürze die bisherigen Untersuchungen über das Krötengift wiedergegeben, um zu zeigen, wie unvollständig und einander widersprechend die erlangten Resultate sind, und wie sehr sie zu erneuten Untersuchungen dieses interessanten Thiergiftes aufforderten. Ueber anatomische Verhältnisse der Hautdrüsen, in welchen das Gift abgesondert wird, finden sich ausser in der schon citirten Arbeit von Calmels, weitere Angaben in den Arbeiten von Eckhard[1]), Bolau[2]), Leydig[3]), Schultz[4]) und Seeck[5]).

II. Allgemeines über die Darstellung der wirksamen Bestandtheile des Hautsecretes der Kröte.

Im Anschluss an meine Untersuchungen über das Samandarin[6]) habe ich, vor nunmehr drei Jahren, auch einige Versuche mit dem Krötengift angestellt. Es zeigte sich jedoch bald, dass mit dem mir damals zur Verfügung stehenden, geringen Material in chemischer Richtung nichts zu erreichen war. Im Februar 1900 wurden mir von den Directoren des „Elizabeth Thompson Science Fund“ in Boston in liberalster Weise ausgiebige Mittel zur Ausführung einer solchen Untersuchung zur Verfügung gestellt, über deren Ergebnisse ich im Folgenden hier berichten werde. Ich habe zur Gewinnung des nöthigen Materials mehr als 2000 Kröten verarbeitet.

Die Thiere wurden zur Laichzeit, Ende März oder April, je nach der Witterung, im württembergischen Schwarzwald gefangen. Es handelte sich fast ausschliesslich um die Gattung Bufo vulgaris. Einige wenige Exemplare von Bufo americanus, die ich aus Raleigh in Nord Carolina erhielt und die sich durch ihre Grösse auszeichneten, sowie eine ebenfalls geringe Anzahl von Bufo viridis aus Lucca in

1) Eckhard: Ueber den Bau der Hautdrüsen der Kröten. Müller's Archiv für Anatomie. Jahrgang 1849. S. 425—428.

2) Bolau: Beiträge zur Kenntniss der Amphibienhaut. Göttingen 1866.

3) Leydig: Ueber die Molche der württembergischen Fauna. 1867.

4) P. Schultz: Ueber die Giftdrüsen der Kröten und Salamander. Archiv f. mikr. Anatomie. Bd. XXXIV. S. 11—57. 1889.

5) Oscar Seeck: Ueber die Hautdrüsen einiger Amphibien. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.

6) Archiv f. exp. Pharmak. etc. Bd. XLI. S. 229. 1898 und Bd. XLIII. S. 84. 1900.

Italien, zeigten bezüglich der Wirkung ihres Giftes keine Unterschiede von Bufo vulgaris.

Es gelang mir, aus der Haut der Kröten zwei Bestandttheile zu isoliren, von denen der eine nach Art der Stoffe der Digitalingruppe sehr wirksam ist, und den ich Bufotalin nennen will, während der andere, der Bufonin heissen mag, in demselben Sinne, aber weit schwächer wirkt.

Die Thiere wurden mit Chloroform getödtet, abgehäutet und die abgezogenen Häute in Alkohol von 96 Proc. gebracht, in welchem ich sie zur Gerinnung von Eiweiss, Mucin, u. s. w. und zur möglichst vollständigen Extraction 2—3 Wochen liegen liess.

Der nach dieser Zeit abfiltrirte alkoholische Auszug war von hellgelber bis grüngelber Farbe und zeigte eine grünliche Fluorescenz im auffallenden Lichte. Eine geringe Menge desselben hinterliess beim Verjagen des Alkohols auf dem Wasserbad eine zum Theil in Wasser lösliche dunkelbraune Masse. Der in Wasser gelöste Antheil bewirkte, einem Frosch subcutan beigebracht, die später zu beschreibenden pharmakologischen Wirkungen des ganzen Secretes, wie sie auch schon von einzelnen früheren Autoren angegeben sind.

Nachdem durch diesen Vorversuch festgestellt worden war, dass der wirksame Körper in Alkohol und wenigstens zum Theil auch in Wasser überging, wurde folgende Darstellungsmethode zur Isolirung desselben befolgt.

Der alkoholische Auszug wurde aus einer grossen Retorte unter Durchleiten eines langsamen Kohlensäurestromes zur Vermeidung des sonst bei zunehmender Concentration sehr störenden Schäumens und Stossens abdestillirt, der Rückstand dann auf dem Wasserbad zur möglichst vollständigen Entfernung des Alkohols in einer Schaale erhitzt, wobei eine braunrothe, in der Kälte äusserst zähflüssige Masse zurückblieb. Diese wurde mit Wasser übergossen und unter öfterem Durchrühren und Kneten längere Zeit, etwa über Nacht, stehen gelassen. Hierauf wurde abfiltrirt. Die Filtration geht sehr schwierig und langsam vor sich, doch kann man dieselbe durch häufiges Wechseln der Filter beschleunigen.

Man erhält schliesslich ein trübes, hellgelbes Filtrat, das eine ähnliche Fluorescenz, wie der alkoholische Auszug der Häute zeigt.

In dem Destillat konnte ich keinerlei flüchtige, wirksame Körper auffinden.

III. Darstellung und Zusammensetzung des Bufonins.

Die auf den Filtern zurückbleibenden Rückstände habe ich sammt den Filtern zur Gewinnung von etwa in Wasser ungelöst gebliebener, wirksamer Substanz in Alkohol von 96 Procent gebracht.

Diese Maassregel führte zur Auffindung des Bufonins, einer interessanten, bisher unbekannten Substanz, die wie es scheint in genetischer Beziehung zu dem Krötengift steht; sie ist, wie ich im Folgenden zeigen werde, dem eigentlichen Giftkörper in chemischer und pharmakologischer Beziehung nahe verwandt.

Als ich den von den Filtern und Filterrückständen getrennten Alkohol abdestillirte, begannen sich bei stärkerer Concentration der Lösung Krystalle dieses Körpers schon in der Wärme auszuscheiden. Nach erfolgter Abkühlung und längerem Stehenlassen der Lösung war die Menge derselben bedeutend vermehrt. Auf Zusatz von Wasser zum alkoholischen Filtrat von dieser krystallinischen Ausscheidung erfolgte eine Trübung der Flüssigkeit, die späterhin unter Ausscheidung neuer Krystallfractionen verschwand. — Setzt man jedoch zu viel Wasser zu, so erfolgt nicht etwa eine vollständige Abscheidung dieses Körpers aus der alkoholischen Lösung, sondern es entsteht eine emulsionsartige Mischung, aus der sich auch nach wochenlangem Stehen keine weiteren Krystalle abscheiden. Nach dem eben beschriebenen Verfahren konnte ich aus circa 2200 Krötenhäuten etwa 7 g Bufonin in reinem Zustande erhalten.[1])

Nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Alkohol von 96 Procent, worin das Bufonin in der Wärme leicht, in der Kälte sehr wenig löslich ist, erhielt ich dasselbe als schneeweissen, stickstofffreien Körper, der je nach den Krystallisations- und Concentrationsbedingungen in feinen Nadeln oder derberen Prismen krystallisirt, den Schmelzpunkt 152° (corrigirt nach Rimbach[2]) zeigte und bei der Elementaranalyse nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur und bei 100° bis zur Gewichtsconstanz folgende Zahlen gab.

Präp. I. 0,1680 g Substanz gaben 0,5071 g CO_2 = 0,1383 g C = 82,32 %
und 0,1696 g H_2O = 0,0188 g H = 11,19 „
„ II. 0,2557 g Substanz gaben 0,2517 g H_2O = 0,0279 g H = 10,91 „
Die Kohlenstoffbestimmung verunglückte beim Abnehmen des Kaliapparates.

---

1) Nach einer in der oben citirten Arbeit von Phisalix und Bertrand sich findenden Anmerkung (p. 515) haben diese Autoren die Abscheidung von Krystallen aus einem alkoholischen Auszug von Krötenhäuten bereits beobachtet.

2) E. Rimbach: Zur Correction der Thermometerablesungen für den herausragenden Faden. Berichte d. Deutschen chem. Gesellschaft. Jahrg. 1889. S. 3072.

Präp. III. 0,1929 g Substanz gaben 0,5842 g CO_2 = 0,1593 g C = 82,58 %
und 0,1909 g H_2O = 0,0212 g H = 10,99 „

Aus den gefundenen Procentzahlen berechnet sich als einfachster Ausdruck für die Zusammensetzung des Bufonins die Formel $C_{17}H_{27}O$. (Moleculargewicht = 247.)

Zur Ermittelung des Moleculargewichtes dieser Verbindung bediente ich mich der Gefrierpunkterniedrigungsmethode nach Raoult-Beckmann.

1) 0,0802 g Substanz gelöst in 16,72 g Benzol bewirkten eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,05°.
2) 0,2081 g Substanz gelöst in 16,72 g Benzol bewirkten eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,13°.

Berechnet aus 1) Moleculargewicht des Bufonins = 480.
„ „ 2) „ „ „ = 477.

Die Formel $C_{17}H_{27}O$ entspricht also nicht der molecularen Zusammensetzung des Körpers. Dieselbe muss verdoppelt werden, so dass dem Bufonin die Formel $C_{34}H_{54}O_2$ zukommt.

Berechnet für $C_{34}H_{54}O_2$		Gefunden im Mittel
C	82,59 %	82,45 %
H	10,93 „	11,03 „
Mol. Gew.	494	478,5.

Das Bufonin ist leicht löslich in Chloroform, Benzol und heissem Alkohol, schwerer löslich in Aether, sehr wenig löslich in kaltem, Alkohol und Wasser. Es ist eine neutrale Verbindung, unlöslich in Säuren und in Alkalien. Seine Anwesenheit im Krötenhautsecret bedingt neben Fett zum Theil höchst wahrscheinlich das milchige oder rahmartige Aussehen dieses Secretes (Emulsion).

Löst man ein wenig des Bufonins in Chloroform und schichtet darunter concentrirte Schwefelsäure, so entsteht zunächst an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten eine dunkelroth gefärbte Zone, die an Ausdehnung allmählich zunimmt. Mischt man die beiden Flüssigkeiten, so färbt sich das Chloroform zuerst hell-, dann dunkelroth, schliesslich purpurfarbig. Die Schwefelsäure zeigt eine grünliche Fluorescenz.

In Essigsäureanhydrid gelöst und mit concentrirter Schwefelsäure gemischt, zeigt das Bufonin ein ähnliches Farbenspiel wie das Cholesterin, mit dem Unterschiede, dass das Auftreten der rosa und rothen Färbung des Gemisches von Essigsäureanhydrid und concentrirter Schwefelsäure sehr vorübergehend ist, manchmal sogar ausbleibt. Die schliessliche Farbe des Gemisches ist hier dunkelgrün.

Mit Salzsäure und einer die Flüssigkeit kaum färbenden Menge Eisenchlorid in einem Porzellanschälchen vermischt und auf dem

Wasserbade zur Trockne eingedampft, hinterlässt das Bufonin, zum Unterschiede vom Cholesterin, keinen blauen Fleck. Die zurückbleibende Substanz ist durch das Eisenchlorid nur schwach gelb gefärbt.

IV. Darstellung und Zusammensetzung des Bufotalins.

Wie oben (S. 290) angegeben, wurde nach dem Abdestilliren des Alkohols der Rückstand mit Wasser behandelt und die Flüssigkeit abfiltrirt. Dieses trübe, wässrige Filtrat wurde mit Bleiessig versetzt, welcher eine geringe, flockige Fällung bewirkte. Von dieser wurde abfiltrirt und aus dem Filtrat das überschüssige Blei durch verdünnte Schwefelsäure entfernt. Das Filtrat vom schwefelsauren Blei war von hell- bis dunkelgelber Farbe, zeigte die oben schon erwähnte grünliche Fluorescenz und erwies sich als stark wirksam. Auf Zusatz von Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdänsäure zu dieser Flüssigkeit schieden sich voluminöse Niederschläge aus, welche den wirksamen Körper enthielten. Von einer Trennung und Isolirung des Giftes auf diesem Wege musste aber aus später noch zu erörternden Gründen Abstand genommen werden.

Kaliumquecksilberjodid bewirkt eine grobflockige gelbbraune Fällung, die sich rasch absetzt und dann sehr bald eine krümelige, fest-weiche Beschaffenheit annimmt. Der mit diesem Reagens in schwach schwefelsaurer Lösung erhaltene Niederschlag liess sich leicht und schnell abfiltriren. Derselbe wurde dann mit wenig Wasser gewaschen, darauf mit frisch gefälltem Silberoxyd zusammengebracht und in einer Reibschaale innig verrieben. Nach dem Abfiltriren vom Silberoxyd und -jodid wurde das Filtrat mit Schwefelsäure schwach angesäuert und zur Entfernung von etwa gelöstem Silber oder Quecksilber kurze Zeit ein rascher Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der nunmehr tief braun gefärbten Lösung wurde etwas Thierkohle zugesetzt und darauf dieselbe erhitzt und etwa 10 Minuten im Sieden erhalten. Von der Thierkohle und dem Schwefelmetall abfiltrirt, erhielt ich so eine stark wirksame Lösung des Giftes, welche ich auf dem Wasserbad einengte. Dabei schied sich auf der Oberfläche der Flüssigkeit eine Substanz in Form einer dünnen, structurlosen Haut ab, welche sich auf Zusatz von Alkohol löste. Wurde diese Ausscheidung abfiltrirt und dann weiter eingeengt, so wiederholte sich der Vorgang. Die ausgeschiedene Substanz, deren Wirkung ich an einem Frosch prüfte, erwies sich als sehr wirksam. Alle Versuche, die auf diese Weise erhaltene wirksame Substanz, das Bufotalin, in krystallinischer Form zu erhalten, schlugen fehl. Nachdem ich die Löslichkeit des Bufotalins in Chloroform festgestellt

hatte, verfuhr ich zur Isolirung und Reindarstellung dieses Körpers folgendermaassen. Die wässrige, schwach saure Lösung wurde bis zur beginnenden Abscheidung der Substanz auf dem Wasserbade eingeengt, abkühlen gelassen und dann mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei stark gelb. In der überstehenden, wässrigen Flüssigkeit bleibt nur wenig wirksame Substanz zurück. Der Chloroformauszug wurde dann mit wenig Wasser gewaschen, durch ein trocknes Filter filtrirt, und das Chloroform abdestillirt. Es hinterbleibt als Destillationsrückstand ein dunkelbraunroth gefärbtes Oel, welches im Vacuum über Schwefelsäure nach Verlauf von 24—48 Stunden fest wird und dann eine homogene, spröde, fast harzartige Masse darstellt, welche sich zu einem, im trocknen Zustande, hellgelben Pulver verreiben lässt. Die so erhaltene Substanz ist **stickstofffrei**.

Für die Elementaranalyse habe ich zwei Präparate hergestellt, indem ich das Bufotalin aus seiner Lösung in Chloroform durch Zusatz von Petroläther fractionirt fällte. Hierbei wurde der auf Zusatz von wenig Petroläther zunächst ausgeschiedene Antheil entfernt, und nur die auf weiteren Zusatz von Petroläther entstandene Fällung zur Analyse verwendet. Das ausgeschiedene Oel, welches sich zuweilen auch in Form einer knetbaren, fadenziehenden, festweichen Substanz abschied, wurde im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet und in feste Form gebracht, dann gepulvert und im Exsiccator bis zur Gewichtsconstanz aufbewahrt.

Präp. I. 0,2023 g Substanz gaben 0,4919 g CO_2 = 0,1341 g C = 66,28 % C
und 0,1414 g H_2O = 0,0157 g H = 7,76 % H

Präp. II. 0,2609 g Substanz gaben 0,6365 g CO_2 = 0,1734 g C = 66,46 % C
und 0,1795 g H_2O = 0,0199 g H = 7,62 % H

Aus den gefundenen Procentzahlen berechnet sich als einfachster Ausdruck für die Zusammensetzung des Bufotalins die Formel $C_{17}H_{23}O_5$.

Aus vorläufig nicht zu übersehenden Ursachen ergaben Molecular-gewichtbestimmungsversuche keine übereinstimmenden Zahlen.

Die Formel $C_{34}H_{46}O_{10}$ (statt der halbirten Formel $C_{17}H_{23}O_5$) veranschaulicht jedoch besser die weiter unten (S. 307) wahrscheinlich gemachte Beziehung des Bufotalins zum Bufonin. Es ist nicht ausgeschlossen, dass das Bufoninmolecül bei der Oxydation sich zunächst in zwei gleiche Theile (vergl. S. 309) spaltet und dass diese dann oxydirt werden, so dass dem Bufotalin die halbirte Formel zukäme. Ueber diese Verhältnisse werden weitere Untersuchungen Aufschluss geben.

Berechnet für $C_{34}H_{46}O_{10}$	Gefunden im Mittel
C 66,45 %	66,37 %
H 7,49 „	7,69 „

Das Bufotalin ist leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Eisessig und Aceton, unlöslich in Petroläther, ziemlich schwer löslich in Benzol und in Wasser. Eine gesättigte wässrige Lösung desselben enthält im Cubiccentimeter 0,0026 g. Die Löslichkeit des Bufotalins in Wasser ist also etwa $2^1/_2$ pro Mille. Die wässrige Lösung desselben reagirt sauer.

In wässrigen Alkalien, Natronlauge, Kalilauge, Natriumcarbonat und Ammoniak ist das Bufotalin leicht löslich. Seiner sauren Natur gemäss, verbindet es sich mit den oben genannten Basen zu Salzen. Die wässrigen Lösungen der Alkalisalze reagiren alkalisch, zeigen eine schwache Opalescenz und schmecken stark bitter.

Auf Zusatz von Baryumchlorid zur Lösung eines der Alkalisalze in Wasser fällt das in Wasser schwer lösliche Baryumsalz aus. Desgleichen entsteht auf Zusatz von Chlorcalciumlösung die entsprechende schwerlösliche Calciumverbindung. Indessen sind die beiden genannten Salze des Bufotalins nicht unlöslich in Wasser, und man erleidet bei zu langem Auswaschen derselben, etwa zum Zweck der Entfernung eines Ueberschusses von Calcium- oder Baryumchlorid, beträchtliche Verluste. Es empfiehlt sich daher von vornherein einen Ueberschuss von Calcium- oder Baryumsalz zu vermeiden. Sowohl die durch Calcium- wie die durch Baryumchlorid bewirkte Fällung stellt einen amorphen Körper von hellgelber Farbe dar.

Auch durch die Salze der Schwermetalle entstehen in Lösungen des Bufotalins in Alkalien Fällungen: mit Kupfersalzen ein gelbgrüner, mit Quecksilber, Blei und Silber ein gelblich-weisser Niederschlag. Diese Verbindungen zeigen indessen keine einheitliche Zusammensetzung. Es handelt sich wahrscheinlich um basische Salze, oder auch um Gemenge von basischem mit neutralem Salz. Die Werthigkeit oder Basicität der Säure bleibt daher vorläufig unbekannt.

Die Schwerlöslichkeit des Baryumsalzes des Bufotalins erklärt auch die Thatsache, dass das zuerst eingeschlagene Verfahren zur Isolirung der wirksamen Substanz, die Fällung mit Phosphorwolframsäure nicht zum Ziele führte. Bei der üblichen Methode der Zerlegung des Phosphorwolframsäureniederschlages mit Aetzbaryt blieb das Bufotalin als Baryumverbindung auf dem Filter.

Nachdem ich den sauren Charakter des Bufotalins erkannt hatte, habe ich zur Darstellung desselben ein viel einfacheres Verfahren

eingeschlagen. Der nach dem Verjagen des Alkohols zurückbleibende zähflüssige Rückstand wurde mit verdünnter Sodalösung oder Ammoniak ausgezogen und vom Ungelösten abfiltrirt. Auf Zusatz von verdünnter Säure zu dem trüben und opalescirenden Filtrat schied sich das Bufotalin in groben, dunkelgelb gefärbten Flocken aus. Dasselbe wurde dann durch wiederholtes Lösen in Natriumcarbonat und Ausfällen durch Säure gereinigt, schliesslich mittels Chloroform der sauren, wässrigen Flüssigkeit entzogen und aus der gewaschenen und getrockneten Chloroformlösung mittels Petroleumäther gefällt. Ein so dargestelltes Präparat gab bei der Elementaranalyse mit den bei der Analyse der ersten Präparate gefundenen, übereinstimmende Zahlen. Das Präparat hatte einen Aschengehalt von 1.21 Procent.

0,3223 g Substanz gaben 0,7724 g CO_2 = 0,2106 g C = 65,34 %
und 0,2177 g H_2O = 0,0241 g H = 7,47 „
0,2145 g Substanz hinterliessen beim Glühen bis zur Gewichtsconstanz
0,0026 g Asche = 1,21 %.

Die oben gefundenen Zahlen geben auf aschefreie Substanz umgerechnet
C = 66,24 %, H = 7,56 %.
Die oben für das Bufotalin aufgestellte Formel verlangt
C = 66,45 %, H = 7,49 %.

Das Bufotalin scheint keine Hydroxylgruppen im Molecül zu besitzen, wie das bei dem Bufonin der Fall ist. Ich habe versucht, durch Acylirung zu einem krystallinischen Derivat desselben zu gelangen. Als ich das Bufotalin nach der Methode von Liebermann und Hörmann[1]) mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat längere Zeit am Rückflusskühler erhitzte, konnte ich dasselbe fast quantitativ unverändert zurück gewinnen. Beim Kochen mit concentrirter Salzsäure während 5 Minuten erlitt das Bufotalin keine Veränderung. Auch trat bei dieser Behandlung kein Farbenwechsel ein. Die nach dem Kochen mit Salzsäure alkalisch gemachte Flüssigkeit reducirte Kupferoxyd nicht.

Von den Fällungsreagentien ist für das Bufotalin noch das Tannin zu erwähnen. Aus seiner wässrigen Lösung fällt Tannin das Bufotalin in groben Flocken. Es gelingt jedoch nicht, das Letztere aus seiner Tanninverbindung nach der gewöhnlichen Methode mittels Zinkoxyd oder Bleioxyd zu isoliren, weil das Bufotalin mit den genannten Metallen schwer- oder unlösliche Verbindungen bildet.

Mit concentrirter Schwefelsäure in einer Porzellanschaale übergossen, giebt das Bufotalin auf Zusatz von Bromkalium eine dunkelbraunrothe Färbung.

1) Berichte d. deutsch. chem. Ges. Jahrg. XI, S. 1619. 1878.

V. Pharmakologische Wirkungen des Bufotalins.

Bei der Darstellung des Bufotalins wurde die schon von früheren Autoren beschriebene, charakteristische Wirkung des Krötengiftes auf das Froschherz stets als Kriterion der An- oder Abwesenheit der gesuchten, wirksamen Substanz in den verschiedenen Lösungen und Fällungen benützt.

Die Wirkung des reinen, von mir analysirten, der Zusammensetzung $C_{34}H_{46}O_{10}$ entsprechenden Körpers deckt sich im wesentlichsten Punkte mit derjenigen, welche frühere Experimentatoren für das ganze Secret beschrieben haben, d. h. das Bufotalin entfaltet seine Wirkung, abgesehen von einer localen Reizung, ausschliesslich auf das Herz, und diese Wirkung stimmt mit der Digitalinwirkung dem Charakter nach in allen Punkten überein.

Dementsprechend vermindert es die Zahl der Pulse, bewirkt eine Verstärkung der Systolen, welcher dann die unter dem Namen „Herzperistaltik" bekannten Unregelmässigkeiten der Herzcontractionen folgen, und führt schliesslich zu dem charakteristischen systolischen Stillstand. Der ganze Verlauf dieser Erscheinungen am Herzen ist genau wie nach einem der Stoffe der Digitalingruppe, namentlich schlagen die Vorhöfe noch kurze Zeit nach eingetretenem Ventrikelstillstand fort, indem sie sich dabei prall mit Blut füllen, bis auch sie zum Stillstand kommen.

Auch der systolische Herzstillstand wird zunächst durch mechanische Ausdehnung des Ventrikels aufgehoben und das Herz während der Ausdehnung zum Schlagen gebracht, worauf es nach dem Aufhören derselben wieder in seine systolische Ruhe zurückkehrt.

Die Wirkung des Bufotalins auf das Herz ist maassgebend für das Zustandekommen des ganzen Symptomencomplexes der Bufotalin-Vergiftung. Alle Erscheinungen, mit Ausnahme der noch später zu erörternden localen Wirkungen dieses Giftes, sind auf das Darniederliegen der Circulation zurückzuführen, wodurch auch eine Abnahme der Functionsfähigkeit des Centralnervensystems bis zur Lähmung bedingt wird. Ich habe daher zunächst die Wirkung des Bufotalins auf das isolirte Froschherz genauer untersucht.

A. Versuche am Frosch.

Sämmtliche Versuche sind an Rana temporaria ausgeführt worden. Rana esculenta reagirt auf Bufotalin, wie das für diese Froschart von Schmiedeberg für das Digitalin festgestellt worden ist, in etwas anderer, qualitativ und quantitativ verschiedener Weise. Ebenso wie beim Digitalin, kommt auch beim Bufotalin die

charakteristische Wirkung, der systolische Herzstillstand, am Esculentaherz nicht so deutlich zu Stande wie bei Rana temporaria. Entweder steht der Ventrikel überhaupt nicht in Systole still, oder der systolische Stillstand erfolgt erst nach bedeutend grösseren Gaben. Das Stadium der unregelmässigen Herzbewegungen, die Herzperistaltik, dauert länger und ist viel ausgesprochener.

Versuch I.

Herz einer Temporaria am Williams'-Apparat. Als Nährflüssigkeit 50 ccm der von Albanese empfohlenen Kochsalz-Gummi-Lösung. Zur Beobachtung des Volumens der einzelnen Pulse ist das Herz in ein Glasgefäss [1]) eingesenkt, welches mit einem auf einer Scala befestigten Glasrohr communicirt und mit der genannten Nährlösung gefüllt ist. Ohne graphische Registrirung der Veränderungen am Herzen nach Vergiftung mit Bufotalin wurde folgendes beobachtet.

Zeit	Puls-Zahl in Secunden	Pulsvolumen	Druckhöhe	Bemerkungen
10.10	20	5—6	20 cm	Normal. Zusatz v. 0,12 mg Bufotalin zur Nährlösung.
10.15	20	5—6	„	
10.17	—	—	—	—
10.23	16	7	—	—
10.26	15	7—8	—	—
10.32	12	8—9	—	—
10.34	—	—	—	Zusatz von 0,12 mg Bufotalin zur Nährflüssigkeit.
10.38	10	8—9	—	—
10.40	10	9	—	—

Das Bufotalin bewirkt demnach eine Abnahme der Pulsfrequenz und gleichzeitig eine bedeutende Steigerung des Pulsvolumens.

Nach Versuchen, auf deren Wiedergabe ich hier verzichte, bewirken schon 0,04—0,05 mg Bufotalin in 50 ccm Nährflüssigkeit vertheilt am isolirten Froschherzen eine bedeutende Zunahme des Pulsvolumens und eine Abnahme der Pulsfrequenz. Was die letztere betrifft, so tritt bei dem oben angeführten Versuch in prägnanter Weise die Erscheinung der „Frequenzhalbirung“ ein, welche in letzter Zeit von Hedbom und von Straub bei der Antiarinwirkung beschrieben worden ist.

Unter dem Einfluss grösserer Bufotalinmengen als der oben genannten steigt die anfänglich herabgesetzte Pulsfrequenz und das Pulsvolumen wird kleiner. Es tritt Herzperistaltik und darauf systolischer Stillstand ein.

1) Dreser: Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Dieses Archiv, Bd. XXIV, S. 223 (Abbildung). 1888.

Das Bufotalin hat keine Wirkung auf das Nervensystem. Eine Wirkung auf die Skeletmuskeln war ebenfalls nicht nachzuweisen. An einem in physiologischer Kochsalzlösung befindlichen Zupfpräparat vom Froschmuskel sieht man unter dem Mikroskop auf Zusatz von Bufotalinlösung keinerlei Veränderung der Muskelfasern eintreten.

B. Versuche am Warmblüter.

1. Wirkung des Bufotalins bei subcutaner Application.

Meine Versuche am Säugethier erstrecken sich auf Hunde und Kaninchen. In einem Falle habe ich auch an einer Katze experimentirt, ohne aber bei diesem Thiere irgend welche Erscheinungen, die sich von den an Hunden beobachteten unterschieden, wahrzunehmen.

Injicirt man einem kleinen Hunde von etwa 4 Kilogramm Körpergewicht 1 ccm gesättigter, wässriger Bufotalinlösung = 0,0026 g in das Unterhautzellgewebe, so sind im Verlaufe der ersten 10—15 Minuten keinerlei Erscheinungen wahrzunehmen. Nach Ablauf der genannten Zeit lässt sich der Beginn der Wirkung erkennen. Als erstes Zeichen derselben stellen sich Schlingbewegungen und ein wiederholtes Belecken der Schnauze ein, was darauf deutet, dass das Thier sich in einem Zustand von Nausea befindet. Die Secretionen sind gesteigert. Es besteht reichlicher Speichelfluss. Nach wenigen Minuten tritt dann Erbrechen ein, welches sich in kurzen Pausen während des ganzen Versuches wiederholt. Schliesslich kommt der Brechreiz nur in Form von Würgbewegungen zum Ausdruck. Um die Zeit, da das erstmalige Erbrechen eintritt, erfolgt, kurz vor- oder bald nachher, in der Regel auch Entleerung von Harn und Koth.

Die Brechversuche und die Würgbewegungen nehmen an Intensität zu und wiederholen sich immer öfter. In den Pausen liegt das Thier ruhig da und erscheint äusserst matt. Die Athmung ist selten und sehr tief.

Von Seiten der Respiration beobachtet man zuerst eine auffallende Vertiefung der Athemzüge, welche mit einer Abnahme der Frequenz Hand in Hand geht. Später wird die Athmung meist oberflächlich, um dann in einigen Minuten sich wiederum tiefer zu gestalten. Die Respiration bietet eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Phänomen der Cheyne-Stokes'schen Athmung.

Die Herzthätigkeit ist in diesem Stadium eine unregelmässige. Der Puls setzt zuweilen ganz aus, dann folgen wieder sehr schnelle,

kleine Pulse, welchen vereinzelte, sehr kräftige Herzcontractionen folgen können.

Der letale Ausgang erfolgt in der Regel in der Weise, dass die Athmung immer seltener und angestrengter wird, um dann ganz auszubleiben. Es treten zum Schluss Convulsionen von kurzer Dauer ein, die als Erstickungskrämpfe zu deuten sind. Das Sensorium des Thieres bleibt bis zum Tode intact.

Bei Vergiftungen mit nicht tödtlichen Mengen sind die Erscheinungen ähnlich, wie oben beschrieben. Es erfolgt Nausea, wiederholtes Erbrechen, dann Würgbewegungen, die nach Verlauf von einigen Stunden nachlassen. Am Abend des Tages, an welchem zwischen 11 und 12 Uhr Morgens einem Hund von 4200 g Körpergewicht 2 mg Bufotalin subcutan injicirt wurden, frass das Thier das ihm gereichte Futter und blieb im Weiteren auch ganz gesund.

Am Kaninchen sind die Vergiftungserscheinungen in Folge des Ausfalls des Erbrechens im Allgemeinen weniger auffallend, doch lässt sich auch bei diesen Thieren auf eine nach Einverleibung von Bufotalin eintretende Nausea und Steigerung der Secretionen daraus schliessen, dass dieselben bald nach der Injection wiederholt mit den Vorderpfoten am Maul wischen. Im Verlaufe der Vergiftung beobachtet man eine hochgradige und auffallende Dyspnoë, wie sie auch von Koppe[1]) bei Vergiftungen von Kaninchen mit Digitoxin beobachtet wurde. Dagegen habe ich die für Kaninchen bei Digitoxinvergiftung von Koppe als in den Vordergrund tretenden beschriebenen Lähmungserscheinungen bei meinen Versuchen mit Bufotalin vermisst. Wenn auch das Thier schliesslich mit ausgespreitzten Beinen auf den Bauch zu liegen kommt, so reagiren die Muskeln immer noch auf Reize in scheinbar normaler Weise. Dem entsprechend beobachtet man bei Kaninchen, wie auch bei Hunden, kurz vor dem Tode Convulsionen, die auch hier als Erstickungskrämpfe zu deuten sind.

Nach der subcutanen Injection von 5,2 mg traten bei einem Kaninchen von 2050 g Körpergewicht die Vergiftungserscheinungen nach 40 Minuten und der Tod nach 1 Stunde ein.

Bei einem Versuch an einer Katze vom Körpergewicht 2,3 kg erfolgte der Tod nach subcutaner Injection von 2,6 mg Bufotalin unter Convulsionen in vier Stunden. Auch hier machte Erbrechen den Beginn der Vergiftung wahrnehmbar. Dasselbe dauerte während

1) Koppe: Untersuchungen über die pharmakolog. Wirkungen des Digitoxin, Digitalins und Digitaleïns. Dieses Archiv, Bd. III, S. 274. 1875.

des ganzen Versuchs fort. Auch bei diesem Versuchsthier, wie in der Regel bei Hunden, trat ungefähr gleichzeitig mit dem Erbrechen Koth- und Harnentleerung ein.

2. Wirkung des Bufotalins bei Einverleibung per os.

Während ich bei kleinen Hunden von ungefähr 4 kg Körpergewicht nach subcutaner Injection von 2,6 mg Bufotalin nach 4—5 Stunden den Tod eintreten sah, wird das Vielfache dieser Menge, per os einverleibt, ohne letalen Ausgang vertragen.

Einem Hund von 4 kg Körpergewicht wurden 0,26 g Bufotalin in Wasser gelöst per Schlundsonde in den Magen injicirt, also etwa das Zehnfache der bei subcutaner Application tödtlich wirkenden Menge. Nach Verlauf von 5 Minuten stellten sich Nausea und Brechbewegungen ein, 12 Minuten nach der Injection erfolgte Erbrechen, wobei wahrscheinlich die Hauptmenge des Giftes entleert wurde. Das Erbrechen dauerte fort, bis schliesslich nur noch Würgbewegungen, die über eine Stunde lang anhielten, zu beobachten waren. Koth- und Harnentleerung erfolgten bald nacheinander, etwa 20 Minuten nach der Einverleibung des Giftes. Die Secretionen waren gesteigert, es bestand reichlicher Speichelfluss und das Thier schäumte stark am Maul. Allmählich wurden die Würgbewegungen seltener, und das Thier begann sich zu erholen. Drei Stunden nach der Application des Giftes erschien das Versuchsthier normal und nahm nach Verlauf von weiteren drei Stunden das ihm gereichte Futter.

Während 2—3 mg Bufotalin subcutan injicirt bei Kaninchen von mittlerem Körpergewicht eine letale Vergiftung herbeiführen, vertragen die genannten Thiere viel grössere Mengen dieses Giftes bei Einspritzung desselben in den Magen. Ich habe Kaninchen das 6fache der oben genannten Menge ohne Vergiftungserscheinungen ertragen sehen. Bei Einverleibung auf diesem Wege verlief die Vergiftung in einem Falle erst nach 0,024 g Bufotalin letal.

Diese Erscheinungen bei der stomachalen Application des Bufotalins liessen darauf schliessen, dass dasselbe die Schleimhäute des Magen-Darmkanals stark reizt. Ich habe daher am folgenden Tage dem schon für den oben angeführten Versuch benutzten Hunde die gleiche Giftmenge in einem geringen Ueberschuss von Natriumcarbonat gelöst per Sonde in den Magen gebracht. Das Versuchsergebniss war das gleiche, wie bei der Injection des freien Bufotalins. Es trat anhaltendes Erbrechen, dann Erholung ein nach Verlauf von 4—5 Stunden. (Vergl. auch unten S. 306.)

Diese Reizwirkung des Bufotalins macht sich auch geltend, wenn man einem Thier einige Tropfen der wässrigen Lösung in das Auge träufelt; in noch weit höherem Grade, wenn man ein wenig der Substanz in Form eines feinen Pulvers auf das Auge applicirt. In diesem Falle erfolgt bald eine heftige Entzündung der Conjunctiva.

Auch auf die Nasenschleimhaut wirkt das Bufotalin stark reizend. Beim Pulverisiren der im Exsiccator getrockneten Substanz habe ich das an mir selbst erfahren. Ich wurde bei dieser Gelegenheit von einem krampfhaften Niesen befallen, das wohl 10 bis 15 Minuten andauerte. Gleichzeitig verspürte ich einen länger als zwei Stunden anhaltenden, kratzenden Geschmack und Reiz im Munde. Die Secretion der Nasenschleimhaut war stark vermehrt. Aehnliche Erfahrungen haben übrigens schon Gratiolet und Cloëz[1]), die das getrocknete Krötengift als ein „sternutatoire violent" bezeichneten, sowie auch Kobert[2]) und Fornara[3]) gemacht.

3. Wirkung des Bufotalins auf die Circulation und den Blutdruck.

Nach intravenöser Injection von 0,5—1,0 mg Bufotalin tritt fast augenblicklich bei Hunden und Kaninchen die Wirkung auf den Puls und auf den Blutdruck ein. Letzterer wird bedeutend erhöht, während die Pulsfrequenz vermindert wird. Die Pulse nehmen im Vergleich zur Normale erheblich an Grösse zu, und gleichzeitig steigt der Druck hoch über die Norm. Die einzelnen Pulscurven sind sehr verschiedenartig. Man beobachtet zuweilen sehr grosse Schwankungen im Pulsvolumen, wobei der Puls einen ausgesprochen dichroten Typus annehmen kann. Kurz darauf werden die Pulse klein und frequent, während der Blutdruck auf gleicher Höhe bleibt. Injicirt man um diese Zeit nochmals 1 oder 2 mg des Giftes, so kann unter Umständen eine kurz dauernde, weitere Steigerung des Druckes eintreten. Die Pulsfrequenz bleibt dabei annähernd die gleiche.

In der Regel sinkt jedoch der Blutdruck, der zur Zeit hoch über normal stand, ganz plötzlich auf Null. Das Thier zuckt, sofern es nicht vorher curarisirt wurde, einige Male, die Respiration steht stille und der Tod tritt ein. Bei sofortiger Eröffnung des Thieres findet man das Herz in Diastole still stehend, die Gefässe stark mit Blut gefüllt. Der steile und plötzlich ein-

1) loc. cit. Zweite Abhandlung, p. 730.

2) Kobert: Lehrbuch d. Intoxicationen, S. 322. Stuttgart 1893.

3) Fornara: loc. cit. 1. Abhandlung im Journal de Therapeutique, p. 886.

tretende Abfall der Blutdruckcurve erfolgte fast regelmässig bei allen Blutdruckversuchen.

Ich gebe hier in Tabellenform die Auszüge zweier Curven von je einem Versuch am Kaninchen und am Hunde wieder, um damit gleichzeitig einen Einblick in die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse der Wirkung zu ermöglichen. Bei dem Versuch am Hunde wurde, nachdem die Blutdrucksteigerung bereits eingetreten war, der Blutdruck durch Einführung von Chloroform mit der Inspirationsluft herabgesetzt. Nichtsdestoweniger machte sich die blutdrucksteigernde Wirkung des Bufotalins geltend.

Versuch IV.

Kaninchen: Körpergewicht 2700 g. Tracheotomie. Canüle in der Carotis sinistra. Verbindung mit dem Quecksilbermanometer u. s. w. Canüle in der Vena saphena.

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Pulszahl in 10 Sec.	Bemerkungen
5 h. 9 m.	140	33	Normal
5 „ 13 „	138,5	35	Normal
5 „ 13 „	—	—	Injection von 1 mg Bufotalin in die Vena saphena.
5 „ 13½ „	146	25	Pulscurven unregelmässig und gross.
5 „ 14 „	187	ca. 42	Pulse sehr klein, auf der Curve nicht mit Sicherheit zu zählen.
5 „ 16 „	167,5	ca. 42	Pulse sehr klein u. unregelmässig.
5 „ 20 „	117	39	—
5 „ 22 „	—	—	Injection von 1 mg Bufotalin in die Vena saphena.
5 „ 22½ „	106	37	—
5 „ 23 „	152	30	—
5 „ 25 „	—	—	Injection von 1 mg Bufotalin in die Vena saphena.
5 „ 25 „	138,5	13	Sofort nach d. Inject. Herzperistaltik.
5 „ 26 „	139,5	16	Plötzliches Sinken des Druckes bis fast auf Null. Herz-Massage.
5 „ 27 „	—	—	Es erfolgen noch einige kräftige Herzcontractionen.
5 „ 28 „	—	—	Herzstillstand.

Bei sofortiger Oeffnung des Thieres wurden die Gefässe strotzend mit Blut gefüllt gefunden.

Versuch V.

Hündin. Körpergewicht 6 kg. Versuchsanordnung wie bei dem vorhergehenden Versuch.

Zeit	Blutdruck in mm Hg.	Pulszahl in 10 Sec.	Bemerkungen
9 h. 00 m bis 9 „ 05 „	147	23	Normal.
9 „ 05 „	—	—	Inj. von Curare in die Vena saphena.
9 „ 06 „	—	—	Künstliche Athmung.
9 „ 15 „	143	18	—
9 „ 19 „	—	—	Inj. v. 0,5mg Bufotalin in die Vena saph.
9 „ 22 „	164,5	8	Pulscurven vergrössert.
9 „ 24 „	180,5	8	Pulscurven 3—4 mal so hoch als normal.
9 „ 26 „	198,0	9	Rückstosselevation stark markirt.
9 „ 30 „	178,0	8	—
9 „ 33 „	—	—	Inj. v. 0,5mg Bufotalin in die Vena saph.
9 „ 35 „	175	8	—
9 „ 39 „	198	7— 8	Pulscurven sehr viel grösser als normal.
9 „ 44 „	184,5	11—12	Druck bleibt jetzt constant hoch.
9 „ 46 „	176,5	9	Bedeutende Druckschwankungen.
9 „ 49 „	—	—	Inject. v. 0,5 mg Bufotalin. Gleich darauf Puls unregelmässig.
9 „ 51 „	196	31	Pulscurve fast wie normal.
9 „ 54 „	—	—	Inj. von 0,5 mg in die Vena saph.
9 „ 55 „	166,5	30	Kleine Pulse.
10 „ 00 „	—	—	Chloroform mit Inspirationsluft zugeführt.
10 „ 03 „	99	29	—
10 „ 04 „	—	—	Chloroformeinathmung unterbrochen.
10 „ 05 „	110	34	Druck bleibt bis zur erneuten Inj. von Bufotalin auf dieser Höhe.
10 „ 09 „	—	—	Injection von 1 mg Bufotalin.
10 „ 10 „	134	16	—
10 „ 12 „	144	15	—
10 „ 13 „	—	—	Injection von 1 mg Bufotalin.
10 „ 14 „	128	34	Puls sehr unregelm. Herzperistaltik.
10 „ 16 „	126	34	Puls sehr unregelmässig.
10 „ 16½ „	—	—	Plötzl. Sinken d. Druckes bis auf Null.

Aus diesen Versuchen erhellt, dass die Blutdrucksteigerung beim Säugethiere in Uebereinstimmung mit den am isolirten Froschherzen gemachten Erfahrungen, mit einer Abnahme der Pulsfrequenz und einer Steigerung des Pulsvolumens einhergeht. Hervorzuheben ist auch das plötzliche Sinken des Druckes zu einer Zeit, in welcher derselbe auf oder bedeutend über der Norm steht.

Es fragte sich nur noch, in wie weit, wenn überhaupt, eine Verengerung der Gefässe an dem Zustandekommen der Druckerhöhung betheiligt ist. Ueber diesen Punkt gaben Versuche an Hunden und Kaninchen, bei welchen der Blutdruck durch Chloral tief herabgesetzt war und die Gefässe sich in einem Zustand von Erschlaffung befanden, Aufschluss. Es hat sich bei derartigen Versuchen gezeigt, dass auch unter den genannten Bedingungen die Blutdrucksteigerung

nach Injection von Bufotalin eintritt und ferner, dass die Pulsfrequenz beim chloralisirten Thiere keine oder eine nur unerhebliche Veränderung nach Bufotalineinspritzung erfährt. Bald nach der Injection von Bufotalin wurden die grossen Chloralpulscurven jedoch kleiner, was auf eine stärkere Füllung der Gefässe zurückzuführen ist.

Aus dem folgenden Protokoll eines am chloralisirten Thiere ausgeführten Versuches lassen sich diese Verhältnisse gut übersehen. In diesem Versuch wurden gleichzeitig die Respirationsschwankungen aufgezeichnet.

Versuch VI.

Kaninchen. Körpergewicht 3200 g. Canüle in Carotis, verbunden mit Quecksilbermanometer u. s. w. Tracheotomie. Verbindung der Trachealcanüle mit Marey'schem Tambour mit Hebel und Schreibvorrichtung.

Zeit	Druck in mm Hg.	Pulszahl in 10 Sec.	Respirationen in 10 Sec.	Bemerkungen
11 h. 38 m.	120	32	32	Normal.
11 „ 40 „	—	—	—	0,6 g Chloral in die Vena saph.
11 „ 44 „	44	28	—	Cornealreflex aufgehoben.
11 „ 46 „	—	—	—	Je 0,5 mg Bufotalin in die Vena saphena injicirt.
11 „ 50 „	—	—	—	
11 „ 53 „	80	20	6	Respiration tiefer als normal.
11 „ 59 „	90	20	6	Pulscurven klein.
12 „ 08 „	86	20	6	Pulscurven klein. Respirat. viel tiefer als normal.
12 „ 09 „	—	—	—	Inj. von 1,5 mg Bufotalin in die Vena saphena.
12 „ 12 „	93	—	7	Respirationen 3—4 mal so gross als normal.
12 „ 17 „	122	—	5	Inj. v. 1 mg B. in d. V. saph.
12 „ 18½ „	110	—	5—6	Pulscurven sehr klein.
12 „ 22 „	64	—	5—6	—
12 „ 23 „	—	—	—	Plötzliches Sinken d. Druckes auf Null. Herzlähmung und Tod.

Zu ganz gleichen Resultaten bin ich gekommen, als ich Blutdruckversuche an tief chloralisirten Hunden ausführte.

Nach den Ergebnissen meiner Versuche mit dem Bufotalin ist dasselbe eine Substanz, die sich in Bezug auf ihre pharmakologischen Wirkungen den Stoffen der Digitalingruppe vollkommen anschliesst.

Hier wie dort erfolgt nach Einverleibung desselben eine Steigerung des Blutdruckes, welche auf eine Zunahme des Pulsvolumens und Verstärkung der Systole zurückzuführen ist. Eine Beeinflussung der nervösen Apparate des Herzens ist nicht nachzuweisen. Ebenso

wie bei den einzelnen Gliedern der Digitalingruppe erfolgt nach grösseren Gaben eine Functionsstörung des Herzmuskels, die zum Herzstillstand und Tode des Thieres führt. Das Sensorium ist bis zum Tode intact. Eine Wirkung des Bufotalins auf die Skelettmuskeln konnte ich zum Unterschied insbesondere vom Digitoxin, nicht nachweisen. Auch habe ich bei subcutaner Injection des Bufotalins niemals eine locale Reizung oder gar phlegmonöse Entzündung an der Injectionsstelle eintreten sehen, wie sie beim Digitoxin besonders constant und sehr heftig auftritt. Das Ausbleiben einer derartigen localen Wirkung nach Einspritzung des Bufotalins in das Unterhautzellgewebe ist wohl darauf zurückzuführen, dass dasselbe in der alkalischen Gewebsflüssigkeit in die Natriumverbindung übergeht, und diese in Folge ihrer Leichtlöslichkeit rasch resorbirt und fortgeschafft wird, während das Digitoxin nur sehr langsam resorbirt wird und länger an der Injectionstelle liegen bleibt.

Dagegen theilt, wie es scheint, das Bufotalin mit den meisten Körpern der Digitalingruppe die Eigenschaft, auf den Magen- und Darmkanal reizend zu wirken. Das Erbrechen nach Einverleibung von Bufotalin per os darf wohl als eine locale Wirkung desselben aufgefasst werden, während das Erbrechen nach subcutaner Injection wahrscheinlich von den Circulationsstörungen abhängig und Folge der letzteren, aber nicht centralen Ursprungs ist. Die letale Dosis des Bufotalins für das Säugethier ist bei subcutaner Application annähernd $^1/_2$ mg pro kg Körpergewicht. Bei Fröschen tritt der systolische Herzstillstand nach Einverleibung von $^1/_2$ mg innerhalb 10 Minuten ein, doch genügt schon die Hälfte dieser Menge um an dem Herzen in situ die Veränderungen im Rhythmus und im Pulsvolumen deutlich hervortreten zu lassen. Nach 20 Minuten habe ich auch nach 0,25 mg systolischen Herzstillstand eintreten sehen. In Bezug auf Giftigkeit dürfte demnach das Bufotalin etwa zwischen dem Convalamarin und dem Digitoxin in der von Reeb[1]) zusammengestellten Giftigkeitsgradtabelle der Digitalingruppe eingereiht werden. Die wässerigen Lösungen des Bufotalins sind wenig haltbar. Es tritt leicht Zersetzung der wirksamen Substanz durch Schimmelpilze ein.

Das Bufonin hat qualitativ die gleiche Wirkung wie das Bufotalin. Die Wirkung ist aber, wahrscheinlich in Folge seiner Schwerlöslichkeit, eine sehr schwache. Indessen kann man sich von dem

---

1) M. Reeb: Weitere Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Goldlacks. Arch. f. exp. Pharm. u. s. w., Bd. XLIII, S. 134. 1900.

vorhandenen Einfluss auf das Herz an Fröschen leicht überzeugen, und falls man dasselbe in verdünntem Alkohol gelöst dem Thier unter die Haut bringt, unter Umständen sogar einen systolischen Herzstillstand eintreten sehen.

Das Bufotalin bildet, seiner chemischen Natur nach, eine Ausnahme unter den Stoffen der Digitalingruppe; während letztere, abgesehen vom Erythrophleïn, neutrale Verbindungen sind, ist das Bufotalin eine Säure.

Ob der von Capparelli[1]) im Hautsecrete von Triton cristatus aufgefundene Körper, welcher ebenfalls saure Eigenschaften zeigte und an Fröschen systolischen Herzstillstand hervorrief, mit dem Bufotalin identisch ist, muss vorläufig noch dahin gestellt bleiben.

Bei dem Erd- oder Feuersalamander, in dessen Hautsecret sich ebenfalls pharmakologisch wirksame Körper finden, die ich genauer charakterisirt habe, handelte es sich um Körper mit basischen Eigenschaften, um Alkoloïde; während bei der Kröte die beiden wirksamen Substanzen stickstofffrei sind und die eine derselben, das Bufotalin, den Charakter einer schwachen Säure besitzt.

VI. Ueber die Beziehungen des Bufonins und des Bufotalins zu einander und zum Cholesterin.

Ein Vergleich der beiden für das Bufonin und das Bufotalin oben aufgestellten Formeln lässt es sofort wahrscheinlich erscheinen, dass es sich beim letzteren um ein Oxydationsproduct des ersteren handelt. Es ist mir in der That gelungen, aus dem Bufonin einen Körper zu erhalten, der wenigstens in Bezng auf die Wirkung mit dem Bufotalin übereinstimmte.

1 g reines Bufonin wurde mit 5 g Kaliumbichromat, 10 g Schwefelsäure und 20 g Wasser in einem mit Rückflusskühler verbundenen Kolben zusammengebracht und circa 12 Stunden im Sieden erhalten. Nach dieser Zeit ist die Farbe der Flüssigkeit in eine rein grüne übergegangen. Die grüne Flüssigkeit wurde dann von dem ungelösten abgegossen und die Oxydation des Rückstandes mittels einer neuen, wie oben angegebenen Mischung weitere 12 Stunden fortgesetzt. Nach dem Abgiessen der grünen Flüssigkeit und wiederholtem Waschen des Rückstandes mit viel Wasser blieb eine schwach grünlich gefärbte, bröcklige Masse zurück, von welcher sich etwa ein Drittel in verdünntem Ammoniak löste. Es wurde nun vom Ungelösten abfiltrirt, wobei ein wasserhelles, farbloses Filtrat erhalten wurde. Auf Zusatz von Säure zu Letzterem fiel

1) Capparelli, loc. cit.

in feinen Flocken eine weisse Substanz aus, die sich in Ammoniak, Natriumcarbonat, Natron- und Kalilauge mit grosser Leichtigkeit löste. Die alkalische Lösung dieses Oxydationsproductes giebt auf Zusatz von Calcium- oder Baryumchlorid, sowie auf Zusatz von Salzen der Schwermetalle Fällungen, die wahrscheinlich die betreffenden Salze der Säure darstellen. In Wasser ist dieselbe nur wenig löslich. In trockenem Zustande stellt dieser Körper eine amorphe, etwas hygroskopische Masse dar, welche sich zu einem weissen Pulver zerreiben lässt.

Nach wiederholtem Lösen in verdünnter Sodalösung und Ausfällen mittels Schwefelsäure habe ich als Ausbeute aus 1 g Bufonin circa 0,15 g dieser Säure erhalten.

Wenige Milligramme dieses Körpers in Sodalösung aufgenommen und einem Frosch in den Schenkellymphsack injicirt, zeigten vollkommen die Wirkung des Bufotalins.

Versuche, das Bufotalin durch Reduction in das Bufonin überzuführen, blieben erfolglos. Die verschiedensten Reductionsmittel lieferten unter verschiedenen Versuchsbedingungen entweder unansehnliche Producte, aus denen keine wohlcharakterisirten Verbindungen isolirt werden konnten, oder sie liessen das Bufotalin zum grössten Theil unverändert zurückgewinnen.

Die oben (S. 292) beschriebenen Farbenreactionen liessen an die Möglichkeit denken, dass das Bufonin vielleicht chemische Beziehungen zum Cholesterin hat. Auch musste die einfache, aus den Analysenzahlen zunächst berechnete, halbirte Formel in dieser Hinsicht auffallen, insbesondere wenn man anstatt $C_{17}H_{27}O = C_{17}H_{26}.OH$ schreibt. Abgesehen von einem Plus von 1 Atom Wasserstoff, würde die so geschriebene Formel ein Homologon der bekannten und bisher beschriebenen Cholesterine, sowohl pflanzlichen wie thierischen Ursprungs, darstellen, welchen allen die allgemeine Formel $C_nH_{2n-9}.OH$ zukommt. Die Entscheidung der Frage nach einem Atom Wasserstoff mehr oder weniger durch die Elementaranalyse ist aber bei einem Körper von solch' hoch molecularer Zusammensetzung eine ganz unsichere. Dass es sich in der That um ein doppeltes (oder zweifaches), einfacher zusammengesetztes Cholesterinhomologon handelt, lehrt folgender Versuch.

1 g Bufonin wurde mit 0,50 g Phosphorpentachlorid in einer kleinen Porzellanreibschaale zusammengebracht und mit dem Pistill die beiden Substanzen innig vermischt. Die Masse erwärmt sich bald und wird, unter Entwickelung reichlicher Mengen von Salzsäuredämpfen, von teigartiger Consistenz. Nach Verlauf von einer halben

Stunde wurde sie mit Wasser übergossen und dann einige Stunden stehen gelassen. Zieht man nach dieser Zeit die bröcklig gewordene Masse mit Aether aus, so geht in den Letzteren eine Substanz über, die nach dem Verjagen des Aethers in heissem Alkohol aufgenommen, aus Letzterem in wohlausgebildeten, federartig gruppirten Nadeln krystallisirt. Dieselbe zeigte nach wiederholtem Umkrystallisiren den Schmelzpunkt 103°. (Corrigirt nach Rimbach.)

0,2112 g Substanz gaben 0,1127 g AgCl = 0,0278 g Cl = 13,16%.

Berechnet für $C_{34}H_{52}Cl_2$	Gefunden
Cl = 13,37%	13,16%.

Es gelingt nach der von Mauthner und Suida[1]) beim Cholesterylchlorid eingeschlagenen Methode das Chlor der Chlorverbindung des Bufonins durch Wasserstoff zu ersetzen und so zu einem ungesättigten Kohlenwasserstoff zu gelangen. Ich habe indessen den dem Bufonin entsprechenden Kohlenwasserstoff nicht isolirt, sondern mich damit begnügt festzustellen, dass der durch Einwirkung von Natrium in äthylalkoholischer Lösung auf das oben beschriebene Chlorderivat entstehende Körper Brom ohne Bromwasserstoffentwickelung zu binden vermag, wenn man eine Chloroformlösung desselben mit Brom versetzt.

Das Bufonin ist keine esterartige Verbindung des Cholesterins, wie solche von Hürthle[2]) aus Blutserum dargestellt worden sind. Nach längerem Kochen mit alkoholischem Natriumhydroxyd konnte ich das Bufonin unverändert fast quantitativ zurückgewinnen.

Nach diesen Resultaten scheint es mir, dass das Bufonin ein cholesterinähnlicher Körper ist, zusammengesetzt aus zwei Atomgruppen $C_{17}H_{26}.OH$, welche vermittelst eines Kohlenstoffatoms verbunden sind, so dass die beiden Hydroxylgruppen frei und durch Chlor ersetzbar bleiben.

$$HO.H_{26}C_{17} - C_{17}H_{26}.OH.$$

Die Ergebnisse dieser Versuche mussten die Vorstellung erwecken, dass vielleicht auch gewisse Derivate des Cholesterins ähnliche Wirkungen wie die des Bufonins und Bufotalins zeigen würden. Es ist mir bereits gelungen, aus dem Cholesterin eine Verbindung darzustellen, welche an Fröschen systolischen Herzstillstand hervorrief. Wegen der Schwierigkeit der Beschaffung einer

1) Mauthner und Suida: Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins. I. Abhandlung. Monatshefte für Chemie, Bd. XV, S. 87. 1895.

2) Hürthle: Ueber die Fettsäure-Cholesterin-Ester des Blutserums. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXI, S. 331. 1895—96.

genügenden Menge des Ausgangsmaterials bin ich bis jetzt nicht zu einem abschliessenden Resultate gekommen. In einer demnächst erscheinenden Arbeit werde ich auf diese Frage näher eingehen und die Ergebnisse weiterer derartiger Versuche mittheilen. Bis dahin möchte ich mir aber die Fortsetzung der Untersuchungen, welche auf die Auffindung solcher wirksamer Cholesterinderivate gerichtet sind, vorbehalten.

XXI.

Studien über die paralytische Form von Vergiftung durch Muscheln (Mytilus edulis L.).

Von

Jörgen Thesen, Christiania.

(Mit 1 Abbildung.)

Die Vergiftungen durch Muscheln zeigen in symptomatologischer Beziehung einen höchst verschiedenen Verlauf. Gewöhnlich werden sie in drei verschiedenen Hauptformen zusammengefasst.

1. Die erythematöse, die wenig gefährlicher Natur ist. Nach dem Genuss von Muscheln tritt ein sich schnell entwickelndes Exanthem ein, das sich oft als sehr vorübergehender Art erweist; hiermit kann gleichzeitig Kopfweh und weniger gutes Allgemeinbefinden verbunden sein. Diese Form scheint auf eigenthümlichen individuellen Verhältnissen zu beruhen und ist derjenigen ähnlich, die man nach dem Genuss von Erdbeeren, Krebsen u. s. w. beobachten kann. (Idiosynkrasie.)

2. Die intestinale, die sich auf zweierlei verschiedene Weisen äussert, entweder a) als mehr oder weniger heftige Gastroenteritis die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Genuss von Muscheln auftritt und in ihrem ganzen Verlauf sehr an diejenigen Zustände erinnert, welche man bei gewöhnlichen „toxischen" Affectionen des Magen-Darmkanals wahrnehmen kann; oder b) die Krankheit bricht erst nach einer Incubationszeit aus und ist von Fieber derart begleitet, dass sie für eine Infection angesehn werden muss.

3. Die paralytische Form, die durch acute periphere Lähmungszustände charakterisirt ist und in hohem Grade der Curarevergiftung ähnlich sieht. Es ist diese Form und der bei derselben wirksame Giftstoff, welche den Gegenstand meiner Untersuchungen bilden, und die im Folgenden behandelt werden sollen.

Nach der Darstellung in den Lehrbüchern erhält man den Eindruck, dass die drei genannten Formen von einander scharf getrennt sind. Meine Erfahrungen zeigen indessen, dass der Genuss von Muscheln, welche die gleiche giftige Substanz enthalten, bei einzelnen Individuen eine Vergiftung von der typischen paralytischen Form hervorrufen, bei andern jedoch Symptome seitens des Magen-Darmkanals allein ohne irgend welche Andeutung von Paralysen.

Ehe ich zur Beschreibung derjenigen Vergiftungsfälle übergehe, die ich letztes Frühjahr Gelegenheit zu beobachten hatte, werde ich im Folgenden eine Uebersicht über die wesentlichsten früheren Beobachtungen und Untersuchungen der paralytischen Muschelvergiftung geben.

Vergiftungen dieser Art sind lange bekannt gewesen, ohne dass man sie als häufig vorkommend bezeichnen könnte. In der Regel sind Jahre zwischen den einzelnen derartigen Mittheilungen vergangen. Die Mehrzahl der Berichte über Vergiftungen durch Muscheln stammen aus England, Frankreich und Holland. — Aus Skandinavien fehlen bis jetzt derartige Mittheilungen.

Die ältesten Verfasser verwechseln die verschiedenen Formen der Vergiftung, und ihre Beschreibungen sind so unklar, dass man denselben nicht entnehmen kann, ob dabei Lähmungserscheinungen aufgetreten sind.

Der erste, der sie deutlich kennzeichnet, ist, soweit mir bekannt, Da Costa.[1]) Er erzählt von Muscheln, dass sie viel gegessen werden und ein gutes Nahrungsmittel sind; mitunter können sie indessen Krankheiten verursachen. Die Symptome, die dann auftreten, sind: grosse Mattigkeit, ferner Erytheme am Körper, Dyspnoë, Krämpfe und zuweilen Delirien. Die Giftigkeit schreibt er einer kleinen Krabbe zu, die zeitweise in den Muscheln gefunden werde, und nach seiner Meinung scheint die Giftigkeit nicht auf „anything essential to the mussels“ zu beruhen; denn, sagt er, es sei vorgekommen, dass verschiedene Personen von derselben Partie Muscheln gegessen hätten, dabei aber nur einige krank geworden wären, und ausserdem keineswegs immer diejenigen, welche am meisten gegessen hätten.

Die erste ausführliche Beschreibung der Krankheit ist von Dr. Burrows.[2]) Seine Original-Abhandlung ist mir nicht zugänglich gewesen. Ich citire Burrows daher nach Edv. Forbes und Sylvius Hanley.[3]) Diese Autoren schreiben: Es kommt mitunter vor, dass zuerst ein unheilvoller Mytilophag und darauf das ganze Zeitung lesende Publikum von Schrecken ergriffen werden ob einiger schädlichen Wirkungen der Muscheln, wogegen weder Kochen noch Braten zu schützen im Stande wäre. Die erkrankte Person wird als „musseled“ bezeichnet und zeigt alle Symptome einer Vergiftung. Sowohl Chemiker als Anatomen haben vergebens die Ur-

1) British Conchology. London 1778. (Citirt nach Virchow. Virchow's Arch., Bd. 104, S. 179.)

2) London medical repository. Vol. III, S. 445.

3) History of British Mollusca. London 1850. S. 169.

sache dieser Vergiftungen gesucht. Diese scheint mit der Jahreszeit und der Zubereitungsmethode nichts zu thun zu haben, auch nicht davon abzuhängen, ob die Muscheln mehr oder weniger frisch sind. Die Vergiftungen, fahren sie fort, sind von Dr. Burrows folgender Weise genau beschrieben worden: Die localen Symptome sind gewöhnlich unbedeutend, die Hauptsymptome aber indirecte und vornehmlich nervöse. Mitunter stellt sich Erythem ein, das an Urticaria erinnert, und gleichzeitig ein starkes Asthma.

In andern Fällen tritt Koma oder ein paralytischer Zustand ein. Paresen der Mundmusculatur, grosse Schlaffheit der Extremitäten und Beschwerden beim Schlucken und Sprechen. In tödtlichen Fällen sind epileptische Symptome aufgetreten, oder auch Delirien, Convulsionen und Koma. Die Behandlung beschränkte sich auf schnelle Anwendung von Emetica. Aether lindert die Dypsnoë und die übrigen nervösen Symptome, sowie Salz mit verdünnter Schwefelsäure in kleinen aber häufigen Dosen die Urticaria zum Verschwinden bringt.

Crumpe[1]) war Arzt in einer kleinen Stadt, Tralee in Irland, welche am Ende eines ganz schmalen Fjords liegt und deren Hafen ein Dock darstellt, das durch eine Schleuse gesperrt wird. Diese Schleuse wird gewöhnlich nur bei Hochwasser geöffnet, um Fahrzeuge aus und ein zu lassen; das Wasser innerhalb der Schleuse ist daher stagnirend. Mitunter, wenn im Dock das Wasser sehr verunreinigt ist, wird die Schleuse entleert, indem man bei Tiefwasser das Wasser herauslaufen lässt. Bei diesen Gelegenheiten, erzählt der Verfasser, beschäftigen sich die Kinder der Stadt damit, in den zurückbleibenden kleinen Pfützen Fische zu fangen. Diese Fische werden verspeist, und der Verfasser weiss von keinem Vergiftungsfall aus diesem Grunde; dahingegen ist es einmal vorgekommen, dass die Kinder auch Muscheln sammelten, und diese verursachten eine Reihe von Vergiftungen. Folgende drei Fälle kamen in der Praxis eines Collegen vor:

Drei Kinder im Alter von 5—7 Jahren assen Abends einige der Muscheln in gekochtem Zustand. Sie gingen zu Bett und schliefen ein, erwachten jedoch eine Stunde später mit einem Gefühl von Nausea. Es stellten sich Lähmungserscheinungen und Collaps ein. Nachts 3 Uhr wurde nach dem Arzt geschickt. Das eine Kind war bereits bei seiner Ankunft eine Stunde todt, ein anderes starb

1) Observations on the Musculus Venosus and on its use in Tetanus. The Dublin Journal of Medical Science. Octobre 1872.

eine Stunde nach seiner Ankunft und das dritte einige Minuten später. Bei der Obduction fand man Gasansammlung im Magen und in den Gedärmen. Die Schleimhäute waren hyperämisch. Im Magen und Darm fand sich nur Schleim.

Folgender Fall ist aus seiner eigenen Praxis: Ein 9 Jahr altes Mädchen ass einige rohe Muscheln, ungefähr 1/2 (engl.) Meile von dessen Heim. Gleich darauf wurde es so krank, dass es nicht gehen konnte. Es ward, gestützt von zwei Personen, nach Hause geleitet, wo der Verfasser bei der Ankunft desselben zugegen war. Das Kind konnte nicht allein stehen und würde, falls man es sich selbst überlassen hätte, vornüber gefallen sein. Der Kopf hing schlaff auf der Brust. Die Pupillen waren erweitert. Die Pulsfrequenz war nicht gesteigert. Das Mädchen konnte nicht sprechen; im Munde zeigte sich eine Ansammlung von Schleim, und war dasselbe nicht im Stande zu schlucken. Es wurde zu Bett gebracht, der Kopf hochgelegt, bekam kalte Umschläge und genas am nächsten Tage vollständig.

Mit den giftigen Muscheln stellte der Verfasser einige Thierversuche an. Zwei Hähne liess er drei Tage hungern, gab ihnen sodann von den giftigen Muscheln. Jeder frass zwei Stück und verweigerte dann dieses Futter. Eine Stunde später lagen sie auf der Erde, an Flügeln und Füssen vollständig paralysirt. Dagegen konnte man bemerken, dass sie sowohl zu hören als zu sehen fähig waren. Nach und nach verschwand die Lähmung, und die Thiere wurden gesund. Zwei Enten wollten die giftigen Muscheln nicht fressen, trotzdem sie drei Tage gehungert hatten. Auch gelang es nicht, eine Katze zu veranlassen, dieselben zu fressen. Als der Verfasser diese ausgesprochen lähmende Wirkung der Muscheln gesehen hatte, versuchte er sie als Mittel bei Tetanus im folgenden Fall anzuwenden: Eine 50 Jahr alte Frau wurde in „County of Kerry Infirmary“ mit ausgesprochenem Tetanus und einer ziemlich ernsten Wunde an einem Knie eingebracht. Es bestand ausgesprochener Trismus. Mit einiger Mühe aber gelang es Crumpe, drei kleine Muscheln ihr in den Mund zu bringen und sie zum Schlucken derselben zu veranlassen. Drei Stunden später waren die Krämpfe so gut wie verschwunden, und die Patientin erholte sich schnell. Der Verfasser verfügt jedoch nur über diesen einen Fall, fordert aber zu erneuten Versuchen auf. — Solche scheinen indess nicht ausgeführt worden zu sein.

Das grösste Interesse bietet eine Anzahl von Muschelvergiftungen, die am 17. October 1885 unter den Werftarbeitern auf der kaiser-

lichen Werft zu Wilhelmshaven auftraten. Sie veranlassten eine ganze Reihe von Veröffentlichungen. Die Fälle wurden von Kreisphysikus Dr. Schmidtmann beobachtet, der die Krankheitsbilder in Briefen an Virchow (von diesem in der Berl. med. Gesellschaft referirt) und auch im Wilhelmshavener Tageblatt (in Brieger's Ptomaine referirt) beschrieben hat. Ich entnehme der Mittheilung des Herrn Virchow[1]) Folgendes:

Am 17. Octbr. wurden verschiedene kleine Schiffe, unter ihnen auch ein Wasserpram, an Land gezogen und von Muscheln gereinigt. Die Fahrzeuge waren nicht mit Kupfer belegt. Die Muscheln sassen fest am Boden des Schiffes. Von diesen Muscheln nahmen die Werftarbeiter einige mit nach Hause, kochten und verzehrten sie mit ihren Familien. Im Laufe der Nacht wurde eine ganze Anzahl von ihnen krank. 19 Fälle wurden im Ganzen beobachtet. Von diesen nahmen 4 einen tödtlichen Ausgang, 10 Fälle waren ernst, 5 leicht. Von den Patienten waren 13 Männer (von welchen 3 starben), 5 Frauen und 1 Kind. Die Symptome waren in allen Fällen sehr ähnlich. Sie begannen mit einem zusammenschnürenden Gefühl im Halse. Dieses stellte sich bei denen, die viele Muscheln gegessen, gleich nach der Mahlzeit ein; bei denen, die ein kleineres Quantum genossen, nach einigen Stunden. Die Zähne wurden stumpf, es trat ein Gefühl des Stechens und Brennens der Hände auf, später auch solches der Füsse, desgleichen Schwere des Kopfs, doch kein Kopfweh, ferner ein Gefühl, als wollten sich die Glieder heben. (Alles schien leicht, ganz wie bei einem Rausch stellte sich psychische Erregung ein.) Der Puls war hart, die Frequenz desselben 80—90. Keine Temperatursteigerung; die Pupillen gross und reactionslos; die Sehkraft nicht vermindert. Das Sprechen gelang nur schwer und erfolgte dann in abgebrochenen Worten. Es bestand ein Gefühl der Schwere und Steifheit in den Beinen. Die Hände griffen fehl, wenn der Patient einen Gegenstand fassen wollte. Uebelkeit und Erbrechen. Keine Schmerzen im Unterleib, keine Diarrhoe. Gefühl der Mattigkeit in den Händen. Kältegefühl an den Füssen und später am ganzen Körper; Angst und reichlicher Schweiss. Der Tod erfolgte bei vollem Bewusstsein. Ferner wird berichtet, dass die Sinnesorgane scheinbar normal reagirten, abgesehen vom Drucksinn, dessen Empfindlichkeit etwas gesteigert zu sein schien.

1) Vortrag in Berl. med. Gesellschaft, 11. Nov. und 2. Dec. 1885. Deutsche med. Wochenschrift 1885.

Auf der Höhe der Vergiftung zeigte sich grosse Schwäche. Ein Patient starb 3/4 Stunden, ein anderer 3 1/2 Stunde, ein dritter nach Verlauf von 5 Stunden nach der Mahlzeit; 5—6 Muscheln riefen schon bei Erwachsenen heftige Vergiftungssymptome hervor. Es fehlt die Angabe darüber, ob alle, die von den Muscheln gegessen hatten, erkrankten. Schmidtmann war der Ansicht, dass die Giftwirkung als eine Lähmung der motorischen Centra aufgefasst werden müsste.

Ein 33 Jahr alter, schlecht genährter Trinker, der, wie angenommen wird, um 7 1/2 Uhr Abends auf leerem Magen sich satt gegessen hatte, starb 12 Uhr Nachts. Bei der Section wurde vorgeschrittene Todtenstarre constatirt, bei der Eröffnung des Magens ein süsslicher Geruch nach Muscheln wahrgenommen. Die Milz war sehr gross (20 cm lang, 12 cm breit und 5 cm dick), von pulpöser Beschaffenheit. Die Nieren blutreich.

Ueber die Organe, die Herrn Virchow zugesandt waren, bemerkt dieser: „Die Dünndarmschleimhaut war stark geschwollen und roth. auch war eine reichliche Menge schleimiger epithelhaltiger Massen abgesondert, hierzu kamen überall zahlreiche Partikeln von Muscheln. Das Bild deutet auf einen starken Irritationszustand der Schleimhaut. Weiter war die starke grosse Milzschwellung auffallend, es bestand Hyperplasie der Milz mit starker Vergrösserung der Follikeln, also ebenfalls ein Zustand, der auf starke Irritation deutet. Die Leber zeigte den Zustand, welchen Virchow unter dem Namen „hämorrhagische Infarcirung“ beschrieben hat. Am Gehirn liess sich nichts abnormes wahrnehmen, abgesehen von einer Hyperämie.

Die giftigen Muscheln aus Wilhelmshaven wurden von Salkowski, Brieger und Max Wolff untersucht.

Salkowski[1]) hat gefunden, dass sich das Gift in Wasser und Alkohol löst und durch diese Flüssigkeiten extrahiren lässt. Durch Zusatz von etwas Salzsäure ist die Extraction eine vollständigere. Weiter fand er, dass das trockene Gift 7 Minuten lang auf 110° C erhitzt werden konnte, ohne seine Wirkung zu verlieren. Hingegen wird das Gift schon durch Erwärmen auf dem Wasserbad bei Gegenwart von Alkalien vernichtet. Bei der Destillation mit Alkalien gehen Ammoniak und Trimethylamin über. Er betrachtet das Gift als Alkaloid. Salkowski findet, dass das Gift von den schon bekannten Giften eines der am stärksten wirkenden ist. Ein alkoholisches Extract

1) Berl. med. Gesellschaft, 11. Nov. 1885. Deutsche med. Wochenschrift 1885 und „Zur Kenntniss des Giftes der Miesmuschel“. Virchow's Arch., Bd. 102. S. 578. 1885.

(in Wasser aufgenommen), das 0,15 g feuchter Muscheln entspricht, und 0,0055 g Trockensubstanz enthält, genügt, um ein Kaninchen von 900 g ungefähr 1/4 Stunde nach der Einspritzung zu tödten. Dass das Gift durch Alkalien zerstört und durch Zusatz von Säure nicht wieder wirksam wird, hat er durch eine ganze Reihe von Versuchen constatirt, und glaubt, dass man sich diese Eigenschaft zu Nutzen machen könnte, wenn man Muscheln essen will. Er meint, dass, sofern man jedem Liter Kochwasser 3—5 g kohlensaures Natron zusetzt, man einigermaassen vor einer Intoxication sicher sein kann. Er begiebt sich jedoch jeder Verantwortung und sagt ausdrücklich, dass er sich nicht veranlasst gefühlt hat, an sich selbst einen Versuch anzustellen, daher auch nicht mittheilen kann, ob die Alkalien den Geschmack der Muscheln beeinflussen. Was ferner die Vergiftungssymptome bei Thieren anbelangt, so schildert er sie folgendermaassen: Nach einer Dosis des oben erwähnten alkoholischen Extracts, das 0,002—0,003 g Trockensubstanz enthält, sinkt der Kopf eines Frosches nach einigen Minuten auf die Unterlage, und die Athmung wird angestrengt. Das Thier liegt auf dem Bauch, und kann sich nicht erheben. Wenige Minuten später ist es vollständig gelähmt, so dass es in jede beliebige Lage gebracht werden kann; die Athmung hat aufgehört. Legt man das Herz frei, so sieht man es ungestört weiter arbeiten. Der N. ischiadicus reagirt selbst auf die stärksten faradischen Ströme nicht. Die Muskelirritabilität ist noch vorhanden, jedoch mehr herabgesetzt als bei einem curarisirten Thier. Nach 24 Stunden oder länger erholen sich in der Regel nicht operirte Thiere vollständig. Bei Kaninchen sinkt der Kopf im Lauf einiger Minuten nach Dosen, die 0,0055 bis 0,0080 g Trockensubstanz enthalten, und das Thier vermag sich nur mühsam wieder zu erheben, kurz darauf stellt sich Dyspnoë ein, die bald sehr stark wird. Gleichzeitig verliert das Thier die Macht über seine Extremitäten. Es vermag sich nicht aufrecht zu erhalten; wenn es dies versucht, stellen sich nur krampfhafte Bewegungen ein, die indess selten die Natur wirklicher klonischer Krämpfe haben; schliesslich fällt das Thier todt um. Es stirbt unter heftiger Dyspnoë. Während des Sterbens treten schwache Zuckungen auf, selten stärkere Krämpfe. Mitunter bleibt der Krampf vollständig aus. Vom ersten Symptom bis zum Tode vergehen in der Regel nur wenige Minuten.

Zuweilen können sich indess die Thiere wieder erholen. Während mehrerer Stunden bestehen Dypnoë und Paresen in den Extremitäten. Die Herzaction besteht noch zu einer Zeit, da die Respiration be-

reits aufgehoben ist, und leitet man künstliche Respiration ein, so kann die Circulation stundenlang erhalten werden."

Das Vergiftungsbild ist nach diesem Autor der Curarevergiftung auffallend ähnlich. Bei dieser hat der Verfasser auch stets leichte prämortale Krämpfe eintreten sehen, stellt indess nicht in Abrede, dass Verschiedenheiten bestehen können. Endlich führt der Verfasser an, dass ein giftiges, alkoholisches Extract von Muscheln von einem ungiftigen durch seine bedeutend dunklere Farbe unterschieden werden kann; noch besser dadurch, dass Salpetersäure eine das Gift enthaltende Lösung grasgrün färbt, während eine nicht giftige Lösung fast ungefärbt bleibt. Schliesslich theilt der Verfasser mit, dass er an einem Ort, wo kein Grund für die Annahme vorhanden war, dass die Muscheln giftig wären, unter diesen dennoch einzelne gefunden hat, die ein für Kaninchen tödtliches Alkoholextract lieferten. Doch waren die letalen Dosen in dem Falle weit grösser. Die kleinste tödtliche Dosis entsprach über 1 g Muscheln. Von andern Muscheln tödtete selbst ein Extract von 6,25 g Muscheln nicht.

Brieger[1]) beschreibt in seiner ersten Mittheilung 6 verschiedene basische Verbindungen, die er aus giftigen Muscheln dargestellt hat. Die eine von diesen, deren Formel als $C_6H_{13}NO_2$ angegeben wird, nennt er Mytilotoxin und schreibt dieser Verbindung die Giftwirkung der Muscheln in erster Linie zu. Diese Verbindung erhielt er nach seiner gewöhnlichen Darstellungsmethode der Ptomaine. Man extrahirt mit Wasser, dampft ein und extrahirt mit Alkohol, fällt mit alkoholischem, neutralem Bleiacetat; fällt das Blei mit H_2S, dampft wieder ein und extrahirt mit Alkohol, fällt mit Sublimat, entfernt das Quecksilber mit H_2S, dampft wieder ein, löst in Wasser, setzt Salpetersäure hinzu und fällt mit Phosphormolybdänsäure, zerlegt darauf den Phosphormolybdänsäure-Niederschlag mit essigsaurem Blei, fällt das Blei mit Schwefelwasserstoff, dampft ein und extrahirt mit absolutem Alkohol, fällt wieder mit Sublimat, wobei angeblich diesmal der grösste Theil des Gifts in den Niederschlag geht.

Die Sublimatverbindung des Mytilotoxins ist in kochendem Wasser löslich, wird in diesem daher gelöst und daraus mehrmals umkrystallisirt. Das Quecksilber wird endlich mit H_2S entfernt. Man dampft ein, löst in absolutem Alkohol und setzt Goldchlorid zu. Das Mytilotoxin krystallisirt als Goldverbindung aus. Dasselbe soll sich in alkalischer Lösung spalten. Es muss daher stets darauf

1) Ueber basische Producte in der Miesmuschel. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 53. Virch. Arch. Bd. 112. p. 549. 1888.

geachtet werden, dass die Lösungen sauer reagiren. Stark saure Reaction ist zu vermeiden.

Das Mytilotoxin soll ein äusserst heftig wirkendes Gift sein. Angaben über Versuche, die mit dieser Verbindung angestellt wurden, fehlen jedoch. Von den übrigen Verbindungen ist nur eine unwirksame analysirt worden. Eine Verbindung, die nur als Oel vorlag, rief Vergiftungen hervor, die folgendermaassen beschrieben werden. Die Thiere drücken sich sowohl mit Kopf als Leib gegen die Diele und bleiben wie an der Stelle festgebannt. Die Athmung wird frequent, die Pupillen erweitern sich. In den Extremitäten treten schwache Krämpfe auf, danach fällt das Thier todt auf die Seite. Eine krystallisirte, aber nicht analysirte Verbindung bedingt profuse Speichelsecretion und heftige Diarrhoe.

In seiner Monographie „Die Ptomaine" erwähnt Brieger[1]) nur, dass es ihm gelungen ist, in giftigen Muscheln Betain neben dem Mytilotoxin nachzuweisen.

Max Wolff[2]) berichtete 1885 über Versuche an Thieren, und zwar theils mit Organtheilen, theils mit Extracten der verschiedenen Organe von Muscheln aus Wilhelmshaven. Alle Theile, mit Ausnahme der Leber, erweisen sich als ungiftig, diese aber fand er ausserordentlich giftig.

Im Jahre 1886[3]) veröffentlichte er eine weitere Arbeit über denselben Gegenstand. Er beschreibt zuerst die Hafenanlagen von Wilhelmshaven. Sie bilden ein geschlossenes Dock mit zwei Schleusen[4]), ein langes, schmales, tiefes Bassin mit verschiedenen Verengerungen und Ausläufern. Er hat Muscheln von den verschiedensten Stellen des Hafens geprüft, und gefunden, dass ausser bei den Schleusen keine giftigen Muscheln vorhanden waren, während am einen Ende des Hafens die Giftigkeit der Muscheln eine von Aussen gegen das Land hin zunehmende war. Bei diesen Untersuchungen, die im Januar und Februar 1886 unternommen wurden, hat er niemals so giftige Muscheln gefunden, wie bei den vorhergehenden Untersuchungen im Novbr.-Decbr. 1885. Und während er damals das Gift allein in der Leber fand, findet er es nun im ganzen Thier, die Leber ist indess stets das giftigste Organ.

Während der ersten Versuchsreihe war ferner jede untersuchte Muschel giftig, während der zweiten Untersuchungsreihe dagegen

1) Ueber Ptomaine III. Berlin 1885.

2) Berl. med. Gesellschaft (Deutsche med. Wochenschrift 1885) und Virchow's Arch., Bd. 103. S. 187.1886. 3) Virchow's Arch., Bd. 104. S. 180. 1886.

4) Die Verhältnisse ähneln somit denen von Tralee sehr.

fanden sich viele Muscheln, die keine Symptome verursachten. Von 8 präparirten Lebern erhielt er nämlich diesmal nur von 5 Vergiftungssymptome.

Neben Muscheln hat der Verfasser eine Anzahl anderer Thiere des Hafenbassins auf die Giftigkeit geprüft, aber nur eines, den gewöhnlichen Seestern, als giftig befunden. Ein wässeriges oder alkoholisches Extract von diesem Thier ruft vollständig das charakteristische Bild der Muschelvergiftung hervor. Die untersuchten Fische und Krebsthiere dagegen waren alle ganz ungiftig. Auch bei den Seesternen fand er, dass die Giftigkeit gegen den inneren Theil des Hafens zunahm. Weiter hat der Verfasser untersucht, ob das Gift im Wasser präexistirt, ob dasselbe etwa nur mit den Muscheln aufgenommen werde, oder ob es erst in den Thieren gebildet würde. Er hat Thieren möglichst grosse Mengen Wassers von den giftigsten Localitäten eingespritzt, aber keine Wirkung gesehen. Selbst wenn er das Wasser auf ein geringes Volum eindampfte, bewirkte dasselbe keine Vergiftung.

Schliesslich hat Wolff Muscheln von giftigen Localitäten genommen, und sie 2—3 Wochen in frisches Wasser gelegt, wobei sie ungiftig werden, während umgekehrt Muscheln von gesunden Localitäten nach einem ebenso langen Aufenthalt in einer giftigen Localität als giftig befunden worden sind.

Der Verfasser glaubt daher, dass sich das Gift in den Muscheln bildet, wenn diese in unreinem, stagnirendem Wasser wachsen. Er macht indess darauf aufmerksam, dass Wilhelmshaven kanalisirt ist und dass alle Cloaken weit ausserhalb des Hafens münden. Das Wasser an den giftigen Stellen aber hat er doch stark verunreinigt, sowie schwefelwasserstoffhaltig gefunden. Er stellt sich die Möglichkeit vor, dass das Gift unter Mitwirkung von Bacterien gebildet wird. Später liegen nur einzelne zerstreute casuistische Mittheilungen vor, von welchen ich folgende noch anführen will.

Permewan[1]) erwähnt eines Mannes, der im August 1888 moribund in das Northern Hospital zu Liverpool gebracht wurde. Die Respiration hatte zur Zeit der Aufnahme in das Spital aufgehört, der Puls war aber noch fühlbar. Man begann sofort mit künstlicher Respiration nach der Methode von Sylvester. Der Magen wurde geleert, wobei sehr reichliche Mengen von Muscheln herausbefördert wurden. Man machte dem Patienten wiederholte Aethereinspritzungen und gab dazu noch Strychnin subcutan; die Respiration stellte

1) Lancet Sept. 22. 1888.

sich nicht wieder ein. Hingegen schlug das Herz noch 9 Stunden, während welcher Zeit man die künstliche Respiration fortsetzte.

Am selben Nachmittag und am folgenden Tage wurden zwei weitere Patienten eingebracht. Diese hatten Muscheln von derselben Stelle im Hafen gegessen, zeigten auch nur leichte Paresen und wurden nach Verlauf weniger Tage als geheilt entlassen.

Ausser bei Muscheln, stellt sich bekanntlich nach dem Genuss mehrerer anderer Mollusken, zumal nach Austern und essbaren Herzmuscheln (Cardium edule L.) Vergiftung nicht selten ein. Die meisten dieser Fälle sind indess gastrointestinaler Natur. Vergiftungen, von denen man mit Sicherheit annehmen kann, dass sie dem uns hier beschäftigenden Gift zugeschrieben werden müssen, habe ich in der Literatur nicht erwähnt gefunden.

In einzelnen Fällen ist jedoch das Krankenbild mit der paralytischen Muschelvergiftung in vielen Beziehungen übereinstimmend. Und da Max Wolff gefunden hat, dass das Gift bei einem der Muschel so fern stehenden Thier, bei dem Seestern, vorkommen kann, so scheint es natürlich, dass dasselbe ebenfalls bei diesen Mollusken zu finden ist. Dass nach dem Genuss von Austern einwandsfreie Fälle nicht beschrieben worden sind, dürfte daher rühren, dass diese Thiere in verunreinigten Hafenbassins nicht vorkommen. Aus solchen verunreinigten Gewässern stammen aber in allen bekannten Fällen die giftigen Muscheln.

Einer Austernvergiftung, obwohl deren Natur zweifelhaft erscheint, soll doch Erwähnung geschehen.

A. Brosch[1]) theilt Folgendes mit: Ein Officier verspeiste in einem Restaurant zu Wien eine ganze Zahl Austern in der Nacht vom 31. October zum 1. November 1895. Eine dieser Austern hatte einen üblen Geschmack. Gleich nach der Mahlzeit ging der Patient nach Hause und zu Bett; gegen Morgen klagte er über Kopfweh und Schmerzen in der Seite. Am Vormittag fing er an schlecht zu sehen. Alles war gleichsam umnebelt. Bald stellten sich Schluckbeschwerden, Speichelfluss und Urinretention ein. Anfangs sah der Patient die Krankheit als einen schweren Katzenjammer an, Mittags liess er indess den Arzt holen. Diesem, der gleich kam, gab der Patient an, zwar keine Schmerzen zu haben, sich aber hungrig zu fühlen. Starker Speichelfluss war vorhanden, auch konnte der Patient weder schlucken noch ausspeien. Besonders in der Nähe sah er schlecht und konnte den Harn nicht lassen. Er lag in Rückenlage und

1) Wiener klin. Wochenschrift 1896. No. 13.

machte den Eindruck eines Berauschten. Das Sensorium war frei. die Rede unklar, schwer verständlich. Es bestand rechtsseitige Facialisparese. Die rechte Pupille war grösser als die linke. Er konnte zwar gehen, jedoch unsicher und wankend. Das Gesicht war bleich, wurde aber kurz nachher stark cyanotisch. Der Speichelfluss nahm zu, und die Rede war unverständlich. Die Musculatur der Extremitäten wurde schlaff. Am rechten Auge stellte sich Ptosis ein. Die Athmung hörte auf, während der Herzschlag noch circa 2 Minuten wahrnehmbar war. Tod um 12 Uhr Mittags.

Bei der Obduction zeigte sich im Gehirn und Rückenmark etwas Blutüberfüllung. Hämorrhagien in fast allen Organen. Die Milz war etwas gross. Durch Prof. Kratschmer wurden Magen- und Darminhalt untersucht, wobei kein bekanntes mineralisches oder organisches Gift sich nachweisen liess. Austern, von denen der Patient gegessen, waren nicht zu verschaffen.

Der Verfasser geht ohne Weiteres davon aus, dass dieser Fall von derselben Natur wie die paralytischen Muschelvergiftungen sei; es ist jedoch ersichtlich, dass das Krankenbild einige Abweichungen von den Symptomen der typischen Muschelvergiftung darbietet.

Die halbseitigen Augen- und Gesichtssymptome sind nämlich bei Muschelvergiftungen niemals wahrgenommen worden; der starke Speichelfluss, sowie die Urinretention gehören ferner auch nicht zu diesem Bilde in seiner charakteristischen Form. Im Krankheitsverlauf sind jedoch so viele Aehnlichkeiten, dass eine Zusammenstellung erlaubt erscheinen kann; in beiden Fällen scheint das Wesen der Krankheit eine periphere Paralyse zu sein. Indess ist zu bemerken, dass der Fall des Verfassers nach dem Genuss einer schlecht schmeckenden, verdorbenen Auster auftrat, während alle bekannten Fälle der Muschelvergiftung nach dem Genuss von ganz frischen Muscheln eingetreten sind. Dieses halte ich für einen sehr wesentlichen Unterschied, indem meiner Annahme zufolge, die ich später beweisen werde, in beiden Fällen das Gift genetisch von höchst verschiedener Natur ist. Weiter hebt der Verfasser hervor, dass beim Genuss von Fisch und Fleisch Vergiftungen beschrieben worden sind, deren Verlauf den hier erwähnten in hohem Grade ähnelt; in allen diesen Fällen handelt es sich zweifellos um verdorbene Nahrungsmittel und wird die Vergiftung Verwesungsproducten zugeschrieben, während dies bei den Muschelvergiftungen vollständig ausgeschlossen ist. Dass aber das klinische Bild in vielen dieser Fälle manches Gemeinschaftliche haben kann, soll ohne Weiteres eingeräumt werden.

Eigene Fälle.

Am 19. Mai 1901 um 5 Uhr 20 Min. Vormittags wurde Seemann J. S. ins hiesige „Rigshospital" todt eingebracht. Bei der Ankunft wurde die Leiche vom wachehabenden Assistenzarzt bei der 2. medicinischen Klinik, Dr. med. Jörgen Nilssen, untersucht, und sind nachstehende Mittheilungen im Wesentlichen von ihm gesammelt worden: Der Verstorbene ist 23 Jahre alt, Matrose auf S/S Prospero. Gegen 10 Uhr am vorhergehenden Abend soll er 5 oder 6 Stück Muscheln gegessen haben, die er einer Boje entnommen, die am selben Nachmittag vom Hafen bei Grönlien (siehe Plan) heraufgeholt und unmittelbar an den Dampfer gelegt worden war. Abends wurde an ihm nichts Abnormes wahrgenommen. Er ging zu Bett und schlief wie gewöhnlich ein. Nachts 1 Uhr aber weckte er einen Kameraden, dem er sagte, dass ihm schlecht sei. Er klagte über einen eigenthümlichen Geschmack im Munde, in welchem, wie auch in den Wangen, er das Gefühl einer Parese habe. Ihm war übel, angeblich kam es aber nicht zum Erbrechen. Der Kamerad schlief wieder ein, wurde aber um 3 Uhr 10 Min. wiederum geweckt. Der Patient befand sich um diese Zeit viel schlechter, sowohl an Armen als Beinen war er paretisch und hatte die Gewalt über den ganzen Körper verloren. Er sprach nicht mehr klar. Er bat um Wasser und trank mit Begierde. Angeblich hatte er nirgends Schmerzen. Wegen bestehender Athemnoth wurde er aufrecht gehalten, trotzdem aber nahm die Dyspnoë schnell zu. Bis 4 Uhr 30 Min. war er bei Bewusstsein. Etwas später aber, als er in einen Wagen gebracht und nach dem Hospital gefahren wurde, waren nur schwache Lebenszeichen vorhanden. Er starb, wie erwähnt, unterwegs. Ueber das Verhalten der Sensibilität konnten keine sicheren Mittheilungen erhalten werden; ausgesprochene Störungen scheinen nicht vorhanden gewesen zu sein. Erbrechen wurde nicht beobachtet; ebensowenig Defäcation. Nach dem Tode wurden die Pupillen annähernd ad maximum erweitert gefunden. Mehrmals sollen an Armen und Beinen krampfhafte Zuckungen beobachtet worden sein.

Bei Nachforschungen an den Docks erhielt ich die Mittheilung, dass ausser dem Verstorbenen noch mehrere andere Personen Muscheln von der betreffenden Boje gegessen hatten. Fünf Mann hatten die Muscheln roh verzehrt, keiner jedoch mehr als 4 bis 5 Stück. Dahingegen hatten drei andere Personen 10—12 gekochte Muscheln verspeist. Keiner dieser Menschen hatte irgend ein Zeichen von Vergiftung dargeboten.

Am selben Tag trat in der Praxis meines Collegen, Dr. med. Hoel, auch eine Reihe Vergiftungsfälle auf, die mir gütigst überlassen worden sind.

Ein Familienvater sammelte Vormittags Muscheln auf Steingrund in der Nähe des Ankerplatzes der erwähnten Boje und nahm sie mit nach Hause. Hier wusch sie seine Frau sorgfältig in drei verschiedenen Wassern. Sodann wurden sie in einem grossen Eisentopf mit viel Wasser gekocht, dieses wurde nach dem Kochen sorgfältig abgegossen, die Muscheln abgetrocknet und alsdann von der ganzen Familie (Mann, Frau und 5 Kindern) verspeist. Die Mahlzeit wurde zwischen 11—12 Uhr Vormittags eingenommen.

Die Frau (Patient Nr. 2), die ihrer Annahme zu Folge ca. 40 Muscheln gegessen hatte, wurde zuerst krank. Schon um 1 Uhr Nachmittags war sie paretisch an den Unterarmen und Waden, bald auch an den Oberarmen und Lenden. Zwar vermochte sie alle Bewegungen auszuführen, doch waren diese kraftlos. Die Patientin hatte auch keine ordentliche Gewalt über ihre Extremitäten. Um den Mund herum war es ihr, als hätte sie kaltes Fett genossen. Dyspnoë, Uebelkeit und Erbrechen, sowie Stuhldrang und Defäcation wurden nicht beobachtet. Die Symptome der Vergiftung verschwanden bald, und um 4 Uhr Nachmittags war die Frau schon soweit hergestellt, dass sie der Familie das Nachmittagsessen bereiten konnte, ass dabei auch selbst reichlich. Bei der Untersuchung am nächsten Tage konnte ein leichter Lähmungszustand in den Unterarmen und Waden nachgewiesen werden, im Uebrigen war aber nichts Abnormes zu bemerken. Die Reflexe waren normal.

Der Familienvater (Patient Nr. 3) ass ungefähr 30 Muscheln, erkrankte gegen 4 Uhr Nachmittags unter genau denselben Symptomen, wie sie bei der Frau beobachtet wurden. Dazu verspürte er eine eigenthümliche psychische Excitation, ungefähr als sei er berauscht. Den ganzen Nachmittag und Abend vermochte der Patient nicht zu gehen, und auch am nächsten Morgen ging er nur mühsam. Es war ihm, als hätte er Katzenjammer.

Patient Nr. 4. Knabe von 5 Jahren. Der Angabe seiner Mutter zu Folge ass er wahrscheinlich ungefähr 30 Stück Muscheln. Nach der Mahlzeit spielte er im Freien bis 5 Uhr 30 Min. Dann wollte er in das Haus gehen, fiel aber unterwegs mehrmals um. Die Anwesenden meinten zuerst, dass er sich absichtlich so gebärdete, sahen aber bald, dass dem Knaben die Unterextremitäten den Dienst versagten. Man half ihm dann hinein und brachte ihn gleich zu Bett. Um 6 Uhr erbrach er; die Arme waren um diese Zeit angeblich bis zum Ellenbogen vollständig gelähmt. Er vermochte die Hand nicht an den Mund zu führen. Die Lähmungsgebiete nahmen an Ausdehnung zu. Bis 9 Uhr sprach er ohne Beschwerde, fing dann aber an, unklar zu werden. Um 9 Uhr trank er Milch ohne Beschwerden. Die Athmung war während der ganzen Zeit ruhig. Er behauptete, keine Schmerzen zu empfinden, war aber ängstlich. Keine Stuhlentleerung, desgleichen keine nennenswerthe Schweissabsonderung. Geringer Speichelfluss; hierüber sind indess die Mittheilungen der Eltern nicht eindeutig. Um 10 Uhr Abends starb er ganz ruhig. Das Bewusstsein hielt bis zum Tode an. Beim Eintritt des Todes wurde Urin entleert. Der Patient machte angeblich einige scheinbar willkürliche Bewegungen, deutliche Zuckungen aber wurden nicht wahrgenommen.

Pat. Nr. 5. Ein Mädchen von 8 Jahren hatte ebenfalls ziemlich viele Muscheln gegessen. Nach der Mutter Angabe war ihr Verhalten Nachmittags ein etwas eigenthümliches. Erfolglose Brechversuche und starkes Durstgefühl; in Folge des letzteren reichliche Wasseraufnahme. Lähmungserscheinungen wurden nicht beobachtet, und bei meinem Besuch am folgenden Tag war sie vollkommen normal.

Pat. Nr. 6. Ein Knabe von 11 Jahren bekam im Laufe des Nachmittags starke Diarrhoe, ohne Erbrechen oder sonstige nervöse Symptome. Am folgenden Tage befand er sich vollkommen wohl.

Pat. Nr. 7. Ein Mädchen von 12 Jahren, das übrigens weniger gegessen hatte, bekam Nachmittags ebenfalls Diarrhoe; sonst aber keine Symptome.

Pat. Nr. 8. Ein Kind von 3 Jahren erhielt 4 Muscheln. An diesem Kinde bemerkte die Mutter keine Erscheinungen.

Die hier mitgetheilten Krankengeschichten der Patienten Nr. 1, 2, 3 und 4 sind höchst charakteristisch und stimmen in jeder Beziehung genau überein mit dem Bilde, welches die früheren Forscher bei Fällen der paralytischen Form der Muschelvergiftung beobachtet haben. Das Krankenbild ist dermaassen charakteristisch, dass eine Verwechselung mit anderen Intoxicationen fast ausgeschlossen ist.

Die Symptome dieser Vergiftung sind in erster Linie periphere Lähmungserscheinungen, welche sich rapid entwickeln. Entweder führen sie im Laufe einiger Stunden durch Lähmung der Athmung den Tod herbei, oder verschwinden fast ebenso schnell wie sie auftraten. In den tödtlichen Fällen tritt die Lähmung der Athmung so schnell ein, dass, wie bei Patient Nr. 4, oft sich keine Dyspnoë entwickelt. Aehnliches habe ich an Thieren wiederholt beobachten können. Die Paralysen erstrecken sich auf alle Muskeln sowohl der Extremitäten als des Körpers, am Halse und Gesicht in einer wie es scheint sehr verschiedenen Reihenfolge.

Die psychische Excitation, die bei Patient Nr. 3 deutlich hervortrat, ist auch bei den Vergiftungen in Wilhelmshaven beobachtet worden, sie ist, zumal in Verbindung mit der musculären Ataxie, sehr charakteristisch (diesem entsprechend entsteht bei Thieren, gleich nach Eintritt der Lähmung eine eigenthümliche Unruhe). Der Tod bei intactem Bewusstsein ist ebenfalls eigenartig. In fast allen Fällen scheint zunächst Uebelkeit vorhanden zu sein und findet meistens Erbrechen statt. In beiden von mir beobachteten tödtlich verlaufenen Fällen wurde der Magen leer gefunden. Das Erbrechen ist indess kein angestrengtes und heftiges und ist nicht charakteristisch für diese Art von Vergiftung.

In sämmtlichen früher beschriebenen Fällen bestand für die Dauer der Vergiftung Stuhlverhaltung. Das Gleiche wurde auch in allen den Fällen, die unter Auftreten von Lähmungen verliefen, beobachtet; zweimal jedoch (Nr. 6 und 7) trat statt Lähmungen eine heftige, bald vorübergehende Diarrhoe ein.

In diesen beiden Fällen handelte es sich um eine rein intestinale Intoxication; indess muss mit Bestimmtheit angenommen werden, dass sie auf denselben Giftstoff wie die paralytischen zurückzuführen sind.

Aehnliche Erscheinungen habe ich in der Literatur nicht erwähnt gefunden. Es ist dies aber ein Verhältniss, das in anderen Capiteln der Toxilogie viele Analogieen hat.

Wie weit die relativ häufigen intestinalen Fälle von Vergiftungen durch Muscheln diesem Gift zuzuschreiben sind, kann nicht ohne Weiteres entschieden werden. Mir scheint es, dass sich in den meisten Fällen noch andere Umstände geltend machen, und dass nur selten intestinale Vergiftungen durch das Gift, welches die paralytische Form der Vergiftung bedingt, verursacht werden.

Bei meinen zahlreichen Versuchen an Thieren habe ich niemals Diarrhoe beobachtet, wobei jedoch zu bemerken ist, dass diese Versuche sämmtlich unter Einspritzen des Gifts in das Unterhautzellgewebe ausgeführt wurden.

Erytheme irgend welcher Art sind bei Patienten mit deutlichen Formen der paralytischen Vergiftung niemals beschrieben worden; auch bei keinem meiner Patienten habe ich derartiges gesehen. Burrows freilich beschreibt das Erythem im Zusammenhang mit den übrigen Symptomen; aus dem mir zur Verfügung stehenden Referat kann man aber nicht entnehmen, ob er dieses bei demselben Patienten, der die übrigen Symptome zeigte, wahrgenommen hat.

Was die einverleibte Giftmenge anbelangt, so starb Patient Nr. 1 nach 6 Muscheln, während alle anderen Patienten auf Galgeberg das Vielfache verspeist hatten, und doch starb nur der eine. Dies muss darauf beruhen, dass die letzteren Patienten die Muscheln, nachdem sie gekocht und das Wasser abgegossen worden war, genossen hatten. Das Muschelgift ist, wie Salkowski und Brieger dargethan haben, in Wasser sehr leicht löslich, und daher muss beim Kochen ein grosser Theil des Gifts extrahirt worden sein.

Alle anderen dagegen, die von den giftigen Muscheln in rohem Zustand gegessen hatten, haben wahrscheinlich für das Zustandekommen der Vergiftung unzureichende Mengen verzehrt.

Die meisten Fälle der paralytischen Muschelvergiftung verlaufen so schnell, dass sie sich jeder Therapie entziehen. Sollte man bei Zeiten gerufen werden, so würde jedoch sicherlich mit Erfolg vorgegangen werden können. Die Behandlung müsste dann am besten nach Brosch geleitet werden. Erstens müsste eine gründliche Magenausspülung vorgenommen werden. Danach müsste der Patient so ruhig wie möglich gelassen werden, da angenommen wird, dass die Paresen durch Bewegung verstärkt werden. Ist Dyspnoë vorhanden, so müssen Excitantia in grossen Mengen gegeben werden. Wird die Respiration schlecht oder hört sie auf, so muss mit künstlicher Respi-

ration begonnen werden, die stundenlang fortzusetzen ist. Die klinische Erfahrung Permewan's sowie der Versuch Salkowski's zeigen, dass man selbst in scheinbar desperaten Fällen auf einen günstigen Erfolg hoffen kann.

Die Obduction des Patienten Nr. 1 wurde von Prof. Dr. med. F. Harbitz, desjenigen von Nr. 4 von Dr. med. P. Bull ausgeführt.

In beiden Fällen wurde ganz wie in den früher angeführten Fällen Geschwulst der Milz und der lymphatischen Apparate der Gedärme gefunden, ausserdem noch Zeichen einer Irritation im Magen und dem obersten Theil des Darms. In beiden Fällen war der Magen frei von Speiseresten.

Im Fall Nr. 1 wurden dem Magen einige wenige Cubikcentimeter einer zähen, schleimigen Masse entnommen. Diese wurde mit 300 ccm Wasser 1 Stunde gekocht, sodann auf dem Wasserbad bis zu einem Volum von 5 ccm eingedampft und filtrirt. Mit dieser Flüssigkeit wurden an Mäusen folgende Versuche angestellt:

a. Um 10 h. 35 m. wurde 1 ccm injicirt.
" 10 h. 37 m. Deutliche Parese, starke Dyspnoë.
" 10 h. 38 m. Einzelne Zuckungen, Tod.
b. " 6 h. wurde 1 ccm injicirt.
" 6 h. 12 m. Keine Symptome.
" 6 h. 20 m. do.
" 6 h. 30 m. Immer noch keine Symptome, weshalb weiterer 1 ccm injicirt wird.
" 6 h. 31 m. Deutliche Parese, Dyspnoë, Tod.
c. " 6 h. 19 m. wurde 1 ccm injicirt.
" 6 h. 22 m. Unruhe, ausgesprochene Paresen, Dyspnoë.
" 6 h. 25 m. Der Zustand ist unverändert.
" 6 h. 30 m. Scheint sich zu erholen, doch immer noch ausgesprochen paretisch.
" 6 h. 35 m. do.
" 7 h. Erholt sich, ist aber immer noch ausgesprochen paretisch.

Am nächsten Tag matt, aber ohne deutliche Paresen.

Mit dem Rest wurden an Fröschen einige Versuche vorgenommen. Da es aber ausgehungerte Winterfrösche waren, so kann diesen Versuchen kein besonderer Werth zugeschrieben werden. Die Thiere wurden von Dosen von ungefähr 0,1 ccm dieser Lösung in allen Extremitäten vollständig gelähmt; nach Versuchen aber, die ich später mit Muschelgift an kräftigen Kröten anstellte, sind für diese die Dosen ebenso gross wie für Mäuse, und es muss daher die starke Wirkung der kleinen Dosen auf bedeutend herabgesetzte Widerstandskraft der Thiere bezogen werden.

Im Fall Nr. 4 wurde der Magen sowie der oberste Theil des Darms gleichzeitig herausgenommen. Sie wurden in Alkohol (60 Proc.) bis August aufbewahrt, worauf die Flüssigkeit abgegossen, den Organen frischer Alkohol zugesetzt, und sodann filtrirt wurde. Der Alkohol wurde verdampft, das Residuum in 6 ccm Wasser aufgenommen. Dieses Extract reagirte neutral. Mit demselben wurden an Mäusen folgende Versuche angestellt:

a. Um 2 h. 17 m. wurde 1 ccm injicirt.
" 2 h. 21 m. Nichts Abnormes.
" 2 h. 23 m. Ausgesprochene Paresen, liegt flach.
" 2 h. 24 m. Dyspnoë, einzelne Zuckungen.
" $2\text{ h. }24^{30}$ Tod.

b. " 3 h. 02 m. wurde 1 ccm injicirt.
" 3 h. 09 m. Nichts Abnormes.
" 3 h. 10 m. Dyspnoë, beginnende Paresen.
" 3 h. 12 m. Ausgesprochene Paresen.
" 3 h. 15 m. Krampfhafte Bewegungen.
" 3 h. 16 m. Tod.

c. " 2 h. 27 m. wurde $^3/_4$ ccm injicirt.
" 2 h. 32 m. Nichts deutlich Abnormes.
" 2 h. 35 m. Beginnende Paresen.
" 2 h. 38 m. Ausgesprochene Paresen, das Thier liegt flach.
" 2 h. 42 m. Das Thier kann sich nur schwer bewegen.
" 2 h. 56 m. Paresen ebenso ausgesprochen wie um 2 h. 38 m.
" 3 h. 10 m. do.
" 3 h. 20 m. do.
" 3 h. 30 m. Tod.

Darnach war es gelungen, aus dem Mageninhalt beider verstorbenen Patienten ein Extract darzustellen, das Mäuse unter ganz denselben Symptomen tödtet, wie man sie nach Injection von Extracten der giftigen Muscheln unten beschrieben finden wird.

Nach diesen Versuchen muss das Gift im Magen der Verstorbenen mit derjenigen Sicherheit als nachgewiesen angesehen werden, die sich mit einem derart spärlich zur Verfügung stehenden Material erreichen lässt.

Untersuchungen über die Giftigkeit der Muscheln.

Zum Nachweis des Giftes in den Muscheln stellte ich eine Reihe von Versuchen an Thieren an und verwandte hierzu hauptsächlich weisse Mäuse und Ratten. Von den Muscheln wurde nach dem unten erwähnten Verfahren ein Extract dargestellt, das bei den genannten Thieren unter den Schwanz injicirt wurde. In einzelnen Fällen benutzte ich auch Kaninchen und Kröten, sowie gelegentlich ein paar Katzen. Alle diese Thiere erhielten das Gift subcutan. Die Extracte wurden

theils in unverdünntem Zustand, theils in verschiedenen Verdünnungsgraden angewandt und auf folgende Weise dargestellt:

Die Muscheln wurden geöffnet und aus ihren Schalen geschabt, darauf 24 Stunden mit kaltem Alkohol (96 Proc.) stehen gelassen, dieser wurde sodann abgegossen und die Muscheln auf dem Wasserbad getrocknet. Nach dem Trocknen wurden sie mit Sand sorgfältig verrieben, darauf wurde wiederholt mit kochendem Alkohol, dem einige Tropfen verdünnte Salzsäure zugefügt waren, extrahirt. Jedes Mal wurde 1 Stunde unter Anwendung von Rückflusskühler gekocht. Die alkoholischen Extracte wurden filtrirt und auf dem Wasserbade eingedampft. Nach vollständiger Verdampfung des Alkohols wurde das Residuum in Wasser aufgenommen, und zwar in soviel Cubikcentimeter Wasser, als Muscheln verarbeitet wurden, so dass jeder Cubikcentimeter Extract einer Muschel entsprechen würde. Den in dieser Weise erhaltenen Stammextracten wurden einige Tropfen Chloroform zugefügt und dieselben in gut schliessenden Glasflaschen aufbewahrt. Diese Lösungen waren vollkommen haltbar.

I. Muscheln von der Boje bei Grönlien.

Am 20. Mai erhielt ich eine grössere Partie Muscheln von der früher erwähnten Boje.

Von 100 mittelgrossen Muscheln wurden 100 ccm Extract dargestellt, das 0,065 g Trockensubstanz und 0,04 g Asche p. 1 ccm enthielt. Stammlösung Nr. 1. Sie wurde zu einer Reihe von Injectionsversuchen verwandt, von denen folgende nach den Versuchsprotokollen angeführt werden mögen:

A. Versuche an Mäusen.

1) 1,5 ccm injicirt. Tod im Laufe von weniger als 1 1/2 Minuten, ohne charakteristische Symptome.

2) 0,2 ccm (1 Pravazspritze m. Verdünnung 1—5). Der Tod trat fast momentan ein.

3) 0,1 ccm (1/2 Spritze m. Verdünnung 1—5). Tod nach 2 Minuten.

4) 0,05 ccm (1/4 Spritze m. Verdünnung 1—5). Tod nach 3 Minuten.

5) 0,01 ccm (1/2 Spritze m. Verdünnung 1 – 50).

Um 11 h. 23 m. Injection.

„ 11 h. 30 m. Das Thier ist unruhig. Keine deutlichen Paresen.

„ 11 h. 35 m. ausgesprochene Paresen in den Extremitäten. Der Kopf liegt auf der Unterlage. Ab und zu kräftige Bewegungen in den paretischen Gliedern. Diese scheinen mehr ataktische willkürliche Bewegungen als eigentliche Krämpfe zu sein.

Um 11 h. 43 m. starke Dyspnoë.

„ 11 h. 47 m. klonische Krämpfe, Tod.

B. Versuche an weissen Ratten.

6) 0,2 ccm (1 Spritze in der Verdünnung 1—5).
Um 10 h. 36 m. Injection.
" 10 h. 40 m. Beginnende Paresen in den Hinterbeinen. Schwankender Gang.
Um 10 h. 41 m. Ausgesprochene Paresen in den Extremitäten. Kann kaum gehen.
Um 10 h. 42 m. Krämpfe. Liegt mit dem Kopf auf die Unterlage gestützt. Rumpfmusculatur schlaff.
Um 10 h. 43 m. starke Dyspnoë.
" 10 h. 44 m. Krämpfe.
" 10 h. 44_{30} Tod.

7) 0,1 ccm ($^1/_2$ Spritze in der Verdünnung 1—5).
Um 10 h. 06 m. Injection.
" 10 h. 12 m. Beginnende Paresen in den Hinterbeinen.
" 10 h. 14 m. Ausgesprochene Paresen. Liegt flach auf dem Rücken.
" 10 h. 16 m. Einzelne schwache Zuckungen.
" 10 h. 24 m. Liegt immer noch flach; so gut wie vollständig paralytisch, aber keine ausgesprochene Dyspnoë.
Um 10 h. 30 m. Scheint sich zu erholen.
" 10 h. 36 m. Liegt immer noch wie 10 h. 24 m. angegeben.
" 10 h. 39 m. Fängt an umherzukriechen.
" 10 h. 55 m. Zustand unverändert.
" 11 h. 03 m. Scheint sich zu erholen, ist aber immer noch sehr matt.
" 11 h. 25 m. do.
" 12 h. 15 m. Beobachtung unterbrochen.
" 3 h. 15 m. Todt aufgefunden.

C. Versuche an Kaninchen.

8) Um 10 h. 10 m. 0,5 ccm Stammlösung wird einem Kaninchen vom Körpergewicht 700 g injicirt.
Um 10 h. 18 m. Beginnende Dyspnoë und Paresen.
" 10 h. 20 m. Gesteigerte Dyspnoë. Lähmungen.
" 10 h. 21 m. Krämpfe.
" 10 h. 22 m. Tod.

II. Muscheln von Grönlien.

Am 20. Mai erhielt ich auch eine grössere Anzahl Muscheln von einer Boje, die in der Nähe der vorigen gelegen hatte, desgleichen vom benachbarten Strande. Diese wurden in 2 Portionen verarbeitet.

Erste Portion. 35 Muscheln wurden mit Alkohol, wie oben erwähnt, behandelt. Das Stammextract (Nr. 2) enthielt 0,07 g Trockensubstanz und gab 0,04 g Asche p. 1 ccm. Es wurden ausgeführt:

A. Versuche an Mäusen.

9) 0,01 ccm brachte im Laufe von 1 $^1/_2$ Stunden keine deutlichen Symptome hervor.
10) 0,015 ccm ($^3/_4$ Spritze von der Verdünnung 1—50).

Um 3 h. Injection.
" 3 h. 07 m. Paretische Bewegungen.
" 3 h. 09 m. Ausgesprochene Paresen in allen Extremitäten. Dyspnoë.
" 3 h. 10 m. Erfolglose Versuche einer Lageveränderung.
" 3 h. 10_{30}. Krämpfe, todt.

B. Versuche an weissen Ratten.

11) 0,1 ccm ($^1/_2$ Spritze in Verdünnung 1—5).
Um 2 h. 10 m. Injection.
" 2 h. 20 m. Keine deutlichen Symptome.
" 2 h. 30 m. do.
" 2 h. 34 m. Schwache Dyspnoë.
" 2 h. 50 m. Scheint etwas benommen.
" 3 h. 15 m. Etwas schlaff. Geht ein wenig unsicher.
" 3 h. 16 m. Deutliche Paresen.
" 3 h. 20 m. Stärkere Paresen, liegt flach, keine deutliche Dyspnoë, keine Krämpfe.
Um 3 h. 23 m. Erschlaffung in hohem Grade.
" 3 h. 30 m. Elend.
" 3 h. 40 m. Einzelne schwache Zuckungen der Kopfmusculatur. Beobachtung unterbrochen.
Um 4 h. 15 m. Todt gefunden.

12) 0,2 ccm (1 Spritze in Verdünnung 1—5).
Um 2 h. 26 m. Injection.
" 2 h. 33 m. Ausgesprochene Paresen, Krämpfe.
" 2 h. 34 m. Stärkere Krämpfe.
" 2 h. 35 m. Fällt auf die Seite.
" 2 h. 36 m. Tod.

C. Versuche an Kaninchen.

13) 0,25 ccm wurden einem Kaninchen, das 700 g wog, subcutan injicirt.
Um 2 h. 15 m. Injection.
" 2 h. 25 m. Keine Symptome.
" 2 h. 27 m. Beginnende Dyspnoë. Normale Körperhaltung.
" 2 h. 36 m. Ist etwas schlaff, aber keine deutlichen Paresen.
" 2 h. 39 m. Der Kopf sinkt herab, wird aber wieder aufgerichtet. Geht einigermaassen normal.
Um 2 h. 41 m. Deutlich paretisch. Der Kopf hängt herab.
" 2 h. 47 m. Dyspnoë.
" 2 h. 50 m. Stärkere Dyspnoë.
" 2 h. 54 m. Schlaffer, liegt auf der Seite, knirscht mit den Zähnen. Zuckungen.
Um 2 h. 55 m. Tod.

D. Versuche an Katzen.

14) Um 10 h. 20 m. 3 ccm wurden einer grossen Katze subcutan injicirt.
" 10 h. 22 m. Hinterbeine etwas schlaff, die Pupillen erweitert.
" 10 h. 25 m. Deutlich paretisch. Dyspnoë.
" 10 h. 26 m. Brechbewegungen.

Um 10 h. 26_{30}. Fast vollständig paretisch. Krampfhafte Zuckungen. Stark cyanotisch an Zahnfleisch und Lippen.

Um 10 h. 28 m. Tod.

Die 2. Portion bestand aus 75 Muscheln (ca. 700 g Gewicht). Diese Portion wurde auf dieselbe Weise verarbeitet und gab eine Stammlösung (Nr. 3), die 0,075 g Trockensubstanz und 0,035 g Asche p. 1 ccm enthielt. Von den mit dieser Lösung ausgeführten Versuchen an Thieren seien folgende angeführt:

A. Versuche an Mäusen.

15) 0,01 ccm ($^1/_2$ Spritze in Verdünnung 1—50).

Um 9 h. 35 m. Injection.

" 9 h. 39 m. Unruhe.

" 9 h. 42 m. Dyspnoë.

" 9 h. 54 m. Keine deutlichen Symptome. Das Thier scheint indess ein wenig schlaff.

Um 9 h. 56 m. do.

16) 0,02 ccm (1 Spritze in Verdünnung 1—50).

Um 9 h. 50 m. Injection.

" 9 h. 53 m. Keine deutlichen Symptome.

" 9 h. 55 m. Starke Dyspnoë. Unruhe.

" 9 h. 56 m. Ausgesprochene Paresen, liegt flach. Dyspnoë.

" 9 h. 56_{30}. Krämpfe. Tod.

B. Versuche an weissen Ratten.

17) 0,1 ccm (1 Spritze in Verdünnung 1—10).

Um 9 h. 57 m. Injection.

" 10 h. 05 m. Keine deutlichen Symptome.

" 10 h. 06 m. Beginnende Paresen, wankender Gang.

" 10 h. 07 m. Starke Paresen, Dyspnoë.

" 10 h. 08 m. Ein einzelner Sprung.

" 10 h. 10 m. Starke Dyspnoë.

" 10 h. 12 m. Die Paresen scheinen sich nicht zu verbreiten.

" 10 h. 15 m. Dauernd ausgebreitete Paralysen, starke Dyspnoë.

" 10 h. 20 m. Weniger Dyspnoë. Der Gang bedeutend besser.

" 10 h. 26 m. Das Thier erholt sich.

" 10 h. 30 m. Das Thier geht jetzt ganz gut. Keine Dyspnoë. Das Befinden scheint gut.

Am nächsten Tag 8 Uhr Vormittags normal.

18) 0,25 ccm. Um 9 h. 38 m. Injection.

Um 9 h. 45 m. Unruhe, deutliche Paresen, Zuckungen.

" 9 h. 46 m. Stark paretisch. Zuckungen.

" 9 h. 47 m. Weitere Zuckungen.

" 9 h. 48 m. Tod.

C. Versuch an Kaninchen.

19) 0,5 ccm wurde einem Kaninchen (Gewicht 750 g) injicirt um 10 h

Um 10 h. 03 m. Beginnende Dyspnoë.

" 10 h. 05 m. Beginnende Paresen.

Um 10 h. 05_{30}. Der Kopf liegt auf der Unterlage, schlaff.
" 10 h. 06 m. Krämpfe.
" 10 h. 07 m. Tod.

Aus vorstehenden Versuchen geht hervor, dass Muscheln, die demselben Ort entnommen waren, wie diejenigen, welche die früher erwähnten Krankheitsfälle bewirkt hatten, zu der Zeit sehr giftig waren. Die kleinste tödtliche Dosis für Mäuse ist zwischen 0,01 und 0,02 ccm von Stammlösungen, die zwischen 0,065 und 0,075 g Trockensubstanz mit einem Aschengehalt von 0,035—0,040 g p. 1 ccm, also 0,0003 bis 0,0008 g organische Substanz in der tödtlichen Dosis enthalten. Die Thiere starben in der Regel im Laufe von 5—10 Minuten.

Die für Ratten kleinsten tödtlichen Dosen derselben Extracte sind ungefähr das Zehnfache (zwischen 0,1 und 0,2 ccm mit 0,003 bis 0,01 g organischer Substanz). Der Tod trat gewöhnlich nach Verlauf von 10—15 Minuten ein. Bei einem Kaninchen trat der Tod im Verlaufe von ungefähr 15 Minuten ein, nach 0,25—0,50 ccm eines Extracts mit 0,008—0,018 g organischer Substanz. Die verwendeten Kaninchen waren sehr klein. Eine Katze starb in 8 Minuten nach 3 ccm Stammlösung Nr 2.

Nachdem ich an einem Ort des Hafens Muscheln von so bedeutender Giftigkeit gefunden hatte, glaubte ich auch andere Stellen unseres Hafenbassins daraufhin untersuchen zu müssen. Das Entgegenkommen seitens des Hafenamts ermöglichte es mir, in den nächstfolgenden Wochen Muscheln von einer ganzen Reihe Localitäten sowohl des inneren wie des äusseren Hafens zu untersuchen.

Ich fand indess, dass für diese Massenuntersuchungen die bisher angewandte Extractionsmethode mit Trocknen und Pulverisirung sowie darauf folgendem Kochen mit grossen Mengen Alkohol zu umständlich sei. Da das Gift in Wasser sehr leicht löslich ist, habe ich nach Brieger dieses Extractionsmittel gebraucht. Ich ging daher auf folgende Weise vor: Die Schalen wurden geöffnet, die Muscheln aus denselben geschabt, die feuchte Masse gewogen. In der Regel betrug jede Portion 200 g, was 18—21 mittelgrossen Muscheln entsprach. Eine solche Portion wurde einige Minuten mit Wasser gekocht und dieses dann abgegossen. Die Thiere, die nunmehr erhärtet waren, wurden zu einem dünnen Brei zerstossen, darauf wurde auf's Neue Wasser mit einem paar Cubikcentimeter verdünnte Salzsäure hinzugefügt und das Kochen ca. 3 Stunden fortgesetzt. Die verwendeten Wassermengen betrugen das Zehnfache vom Gewicht der Muscheln. Das Decoct wurde durch Baumwolle filtrirt und auf dem Wasser-

bad auf ein dem ursprünglichen Gewicht entsprechendes Volumen (in der Regel 200 ccm) eingedampft. Der Auszug lag nun in Form eines dünnen, hellen Syrups vor, der sich nicht filtriren liess und zu Injectionsversuchen nicht geeignet schien. Demselben wurde daher das doppelte Volumen Alkohol (96 Proc.) zugefügt. Es entstand eine reichliche Fällung, die nach einiger Zeit abfiltrirt wurde. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad bis zum Verschwinden des Alkohols eingedampft, danach dem Rückstand Wasser in solcher Menge zugesetzt, dass das Gewicht der Lösung einem Drittel des Gewichts der Muscheln entsprach. Schliesslich wurden einige Tropfen Chloroform zugesetzt.

Die Uebereinstimmung zwischen den Wirkungen der verschiedenen auf diese Weise dargestellten Extracte zeigt, dass diese Methode für derartige Untersuchungen zweckmässig ist.

Bei sämmtlichen unten angeführten Versuchen habe ich mich daher dieses Verfahrens zur Darstellung der angewandten Stammlösungen bedient.

III. Muscheln vom Auslauf des Loelv.

29. Mai. 350 g Muscheln (35 Stück) ergaben eine Stammlösung, die 0,15 g Trockensubstanz enthielt und 0,06 g Asche p. 1 ccm hinterliess. Aus den Versuchsprotocollen führe ich hier Folgendes an:

A. Versuche an Mäusen.

20) 0,02 ccm (1 Spritze, Verdünnung 1—50).
Um 1 h. 54 m. Injection.
" 1 h. 58 m. Liegt flach auf dem Bauch. Dyspnoë.
" 1 h. 59 m. Krampfähnliche Bewegungen, springt und fällt auf die Seite. Krämpfe. Tod.

21) 0,04 ccm. Um 1 h. 57 m. Injection.
Um 1 h. 59 m. Unruhe. Starke Dyspnoë. Krämpfe. Zuckungen. Fällt auf die Seite.
Um 2 h. Tod.

B. Versuch an einer weissen Ratte.

22) 0,5 ccm. Um 2 h. 03_{30}. Injection.
Um 2 h. 05 m. Dyspnoë. Angestrengte Respiration.
" 2 h. 05_{30}. Sinkt auf den Bauch. Krampfhafte Zuckungen.
" 2 h. 06 m. Tod.

C. Versuche an Kaninchen.

23) 3,5 ccm wurden einem Kaninchen (Gewicht 1200 g) um 2 h. injicirt.
Um 2 h. 09 m. Dyspnoë, läuft noch einigermaassen normal.
" 2 h. 15 m. Starke Dyspnoë, sinkt auf den Bauch.
" 2 h. 16 m. Ausgesprochene Paresen.
" 2 h. 17 m. Fällt auf die Seite. Schwere Krämpfe. Tod.

IV. Muscheln von der Mündung des Akerselv.

29. Mai. 350 g Muscheln (35 Stück). 1 ccm Stammlösung enthielt 0,12 g Trockensubstanz und 0,058 g Asche. Aus den Versuchsprotocollen gebe ich folgende Versuche wieder. Ich unterlasse im Weiteren die Wiedergabe der Versuche an Mäusen und Kaninchen, da dieselben nichts wesentlich Neues ergaben.

Versuch an einer weissen Ratte.

24) 0,5 ccm. Um 10 h. 56 m. Injection.
Um 10 h. 59 m. Dyspnoë.
" 11 h. 00 m. Starke Dyspnoë. Keuchende Respiration. Paretisch.
" 11 h. 00_{30}. Hüpfende Bewegungen. Krämpfe.
" 11 h. 01 m. Krämpfe. Tod.

V. Muscheln von der Langbrygge.

3. Juni. 200 g Muscheln (20 Stück) ergaben ein Extract mit 0,085 g Trockensubstanz und 0,045 g Asche per 1 ccm.

A. Versuch an einer weissen Ratte.

25) 0,5 ccm. Um 6 h. 31 m. Injection.
Um 6 h. 35 m. Deutliche Krämpfe. Paretisch.
" 6 h. 36 m. Tod.

B. Versuch an einer Katze.

26) 8 ccm wurden einem grossen Kater um 6 h. 50 m. injicirt.
Um 6 h. 54 m. Deutlich paretisch. Erweiterte Pupillen.
" 6 h. 56 m. Starke Dyspnoë. Krampfhafte Bewegungen.
" 6 h. 57 m. Ausgesprochene Paresen in den Extremitäten.
" 6 h. 59 m. Krämpfe. Harnentleerung. Tod.

C. Versuch an Kröten (Bufo vulgaris).

27) 0,5 ccm. wurden einem kürzlich gefangenen kräftigen Exemplar um 11 h. injicirt.
Um 11 h. 05 m. Keine Symptome.
" 11 h. 10 m. do.
" 11 h. 15 m. do.
" 11 h. 25 m. do.
" 11 h. 45 m. do.
" 12 h. 00 m. Ist ein wenig schlaff, wendet sich nur träge, wenn sie auf den Rücken gelegt wird.
Um 12 h. 30 m. Der Zustand wie um 12 h. angegeben.
" 1 h. 00 m. Ist wieder scheinbar normal.
" 1 h. 40 m. do.

28) 1 ccm wird einem dem vorhergehenden ähnlichen Exemplar um 11 h. injicirt.
Um 11 h. 05 m. Keine Symptome.
" 11 h. 10 m. Scheint etwas schlaff.
" 11 h. 20 m. do.
" 11 h. 25 m. Noch schlaffer. Anfangende Paresen.

Um 11 h. 30 m. Wenn das Thier sich in Rückenlage befindet, versucht es sich vergebens zu wenden. Kann zur Noth kriechen, wenn es auf den Bauch gelegt wird.

Um 11 h. 45 m. Vollständig paralytisch (curarisirt).
" 12 h. 00 m. Der Zustand unverändert.
" 12 h. 30 m. do.
" 1 h. 00 m. do.
" 7 h. 30 m. do.

Den nächsten Tag: Tod.

29) Eine Muschel von der Langbrygge wurde geöffnet und einer Maus 1 ccm des in der Muschel enthaltenen Seewassers injicirt. Das Thier starb unter den gewöhnlichen Symptomen im Laufe von 3 Minuten. Dieser Versuch ward dreimal mit 3 verschiedenen Muscheln wiederholt. Die Thiere starben stets sehr schnell.

VI. Muscheln von der Kranbrygge.

3. Juni. 200 g. Das Stammextract enthält 0,06 g Trockensubstanz per 1 ccm. Aus dem Versuchsprotocoll sei folgender Versuch mitgetheilt.

Versuch an einer weissen Ratte.

30) 0,25 ccm. Um 7 h. 47 m. Injection.
Um 7 h. 54 m. Leichte Dyspnoë.
" 8 h. 09 m. Keine deutlichen Symptome.
" 8 h. 22 m. Frisst und befindet sich scheinbar wohl.
Am folgenden Tage befindet sich das Thier wohl.

31) 0,5 ccm. Um 8 h. 07 m. Injection.
Um 8 h. 08 m. Leichte Dyspnoë.
" 8 h. 12 m. Bedeutende Dyspnoë. Keuchende Respiration.
" 8 h. 30 m. Die Dyspnoë hat nach und nach abgenommen. Deutliche Lähmungen sind nicht aufgetreten.
Um 10 h. 45 m. Befindet sich scheinbar wohl.
Befindet sich am folgenden Tage wohl.

VII. Muscheln von Hovedöens Ostseite.

10. Juni. 200 g. Das Stammextract enthält 0,10 g Trockensubstanz per 1 ccm mit 0,05 g. Asche.

Versuch an einer weissen Ratte.

32) 3,5 ccm. Um 5 h. 52 m. Injection.
Um 5 h. 57 m. Ist weniger agil.
" 6 h. 00 m. Krampfhafte Bewegungen.
" 6 h. 02 m. Krämpfe. Tod.

VIII. Muscheln von Hovedöens Westseite.

10. Juni. 200 g. Das Stammextract enthält 0,11 g Trockensubstanz per 1 ccm mit 0,04 g Asche.

Versuch an einer weissen Ratte.

33) 3 ccm. Um 5 h. 45 m. Injection.
Um 5 h. 47 m. Keine deutlichen Symptome.

Um 5 h. 55 m. Ist schlaff. Liegt halb auf der Seite. Reagirt selbst bei starkem Druck auf den Schwanz nicht.

Um 6 h. 04 m. Paresen.

„ 6 h. 11 m. Starke Dyspnoë. Einzelne Zuckungen.

„ 6 h. 17 m. Keuchende Respiration. Krämpfe.

„ 6 h. 19 m. Tod.

34) Eine Ratte frass während einer Nacht 2 grosse Muscheln. Sie zeigte im Lauf des nächsten Tages keine Symptome.

IX. Muscheln von Herbern.

13. Juni. 200 g Muscheln. 1 ccm Stammextract enthält 0,10 g Trockensubstanz mit 0,04 g Asche.

Versuch an weissen Ratten.

35) 2 ccm. Um 2 h. 40 m. Injection.

Um 2 h. 50 m. Keine Symptome.

„ 2 h. 55 m. do.

„ 3 h. 00 m. do.

„ 3 h. 30 m. do.

36) 3 ccm. Um 5 h. 21 m. Das Thier ist immer noch vollständig wohl; ihm werden daher jetzt weitere 3 ccm Stammlösung injicirt.

Um 5 h. 30 m. Fortdauerndes Wohlbefinden.

„ 6 h. 00 m. do.

„ 8 h. 30 m. do.

37) 6 ccm. Um 6 h. 50 m. Injection.

Um 7 h. 00 m. Keine Symptome.

„ 7 h. 15 m. do.

„ 7 h. 30 m. do.

„ 7 h. 45 m. do.

X. Muscheln von Galteskjaer.

13. Juni. Das Stammextract enthält 0,11 g Trockensubstanz per 1 ccm, davon sind 0,03 g Asche.

38) 1 ccm „See“ einer Muschel von Herbern wurde einer Maus injicirt. Sie bot nur leichte, vorübergehende Symptome dar.

Versuche an weissen Ratten.

1 ccm. Um 1 h. 54 m. Injection.

Um 2 h. 10 m. Keine Symptome.

39) 3 ccm. Um 2 h. 28 m. Immer noch keine Symptome; es werden daher weitere 3 ccm injicirt.

Um 2 h. 33 m. Keine Symptome.

„ 2 h. 55 m. do.

„ 3 h. 30 m. do.

XI. Muscheln vom Loelv.

23. Juni wurde das Stammextract in der angegebenen Weise dargestellt. Der grösste Theil des Extracts ging verloren. Daher wurden nur folgende Versuche ausgeführt.

40) 3 ccm wurden einer Ratte um 2 h. 47 m. injicirt.
Um 2 h. 55 m. Keine Symptome.
" 3 h. 10 m. do.
" 3 h. 30 m. do.
" 3 h. 45 m. do.

Ausserdem wurden mit dieser Portion Muscheln folgende Versuche mit einzelnen Muscheln angestellt.

41) Eine kleinere Muschel (Gewicht 6,0 g) wurde in einer Reibschale mit 10 ccm Salzwasser verrieben. Von dieser wurden einer Ratte 3 ccm um 5 h. 27 m. injicirt.
Um 5 h. 35 m. Keine Symptome.
" 5 h. 45 m. do.
" 6 h. 00 m. do.
" 6 h. 15 m. do.

42) 1 Muschel (6,5 g) wurde auf dieselbe Weise behandelt.
a) Um 5 h. 57 m. wurden einer Ratte 6 ccm injicirt.
Um 6 h. 05 m. Dyspnoë.
" 6 h. 17 m. Fortdauernde Dyspnoë.
" 6 h. 20 m. Beginnende Parese.
" 6 h. 30 m. Ausgesprochene Parese.
" 7 h. 10 m. Ist etwas schlaff, befindet sich aber im Uebrigen recht wohl. Die Paresen sind geschwunden. Das Thier lebt noch am folgenden Tage.
b) Um 6 h. 15 m. 1 ccm wurde einer Maus injicirt.
Um 6 h. 19 m. Deutliche Paresen.
" 6 h. 22 m. do.
" 6 h. 30 m. Die Paresen im Rückgang.
" 6 h. 45 m. do.
Das Thier lebt noch am folgenden Tage.

43) Eine Muschel (Gewicht 5 g) wurde in derselben Weise behandelt.
Um 6 h. 35 m. 6 ccm wurden einer Ratte injicirt.
" 6 h. 40 m. Keine deutlichen Symptome.
" 6 h. 50 m. do.
" 7 h. 10 m. do.
" 7 h. 30 m. do.

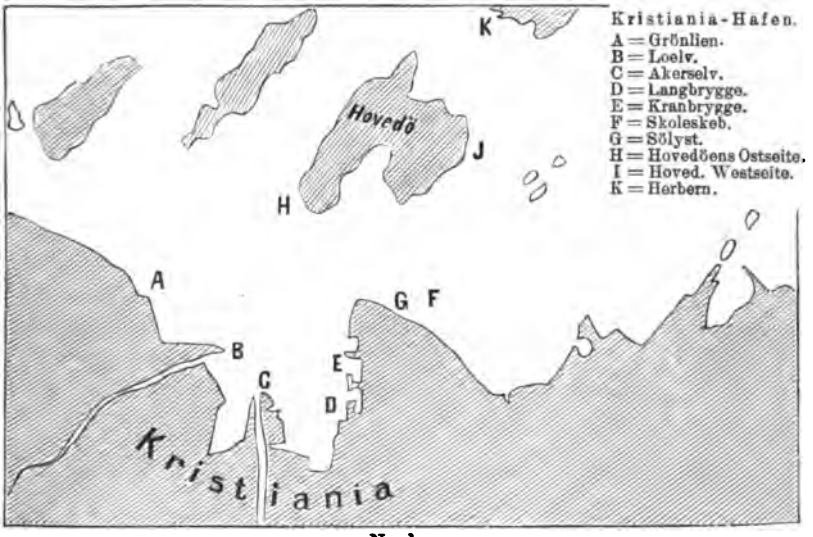
XII. Muscheln von Grönlien.

22. Juni. 200 g Muscheln ergaben ein Stammextract, mit welchem an Ratten folgende Versuche angestellt wurden:

44) Um 9 h. 23 m. 6 ccm Injection.
" 9 h. 42 m. Ein wenig unsichere Bewegungen.
" 9 h. 45 m. Liegt flach. Dyspnoë.
" 9 h. 50 m. Krampfhafte Bewegungen.
" 9 h. 53 m. Tod.

45) Um 9 h. 38 m. 3 ccm Injection.
" 10 h. 04 m. Nichts Abnormes zu bemerken.
" 10 h. 16 m. Scheint in den Hinterbeinen etwas paretisch.
" 10 h. 25 m. Ausgesprochene Paresen.

Süd


Kristiania-Hafen.
A = Grönlien.
B = Loelv.
C = Akerselv.
D = Langbrygge.
E = Kranbrygge.
F = Skoleskeb.
G = Sölyst.
H = Hovedöens Ostseite.
I = Hoved. Westseite.
K = Herbern.
Hovedö
K
J
H
A
B
C
D
E
G
F
Kristiania

Nord

Um 10 h. 30 m. Ausgesprochene Paresen.
" 10 h. 40 m. do. Das Thier reagirt nicht, wenn man demselben auf den Schwanz tritt.
Um 11 h. 10 m. Lebt noch, ist aber elend.
" 11 h. 30 m. Tod.

46) Um 2 h. 05 m. 3 ccm Injection.
" 2 h. 15 m. Nichts Abnormes. Um 2 h. 25 m. Nichts Abnormes,
" 2 h. 40 m. do. " 2 h. 50 m. do.
" 3 h. 30 m. do.

XIII. Muscheln von Sölyst.

25. Juni. 200 g Muscheln ergaben ein Extract, das 0,18 g Trockensubstanz mit 0,075 g Asche per ccm enthielt. An Ratten wurden folgende Versuche ausgeführt:

47) Um 1 h. 35 m. 3 ccm Injection.
" 2 h. 10 m. Nichts Abnormes. Um 2 h. 20 m. Nichts Abnormes.
" 2 h. 30 m. do. " 3 h. 00 m. do.

48) Um 2 h. 04 m. 6 ccm Injection.
" 2 h. 10 m. Keine Symptome. Um 2 h. 25 m. Keine Symptome.
" 2 h. 40 m. do. " 3 h. 00 m. do.

XIV. Muscheln vom Schulschiff (Siehe Planskizze).

25. Juni. Das Stammextract wurde aus 200 g Muscheln dargestellt. Es enthielt 0,07 g Trockensubstanz und 0,02 g Asche pro ccm. An Ratten wurden hiermit folgende Versuche angestellt:

49) 3 ccm. Um 9 h. 48 m. Injection.
Um 10 h. 10 m. Keine Symptome. Um 10 h. 20 m. Keine Symptome.
" 10 h. 40 m. do. " 11 h. 00 m. do.

50) 6 ccm. Um 10 h. Injection.
Um 10 h. 10 m. Keine Symptome. Um 10 h. 20 m. Keine Symptome.
" 10 h. 30 m. do. " 10 h. 45 m. do.

Ausserdem wurden mit einzelnen Muscheln folgende Versuche ausgeführt:

51) 1 Muschel (Gewicht 20 g) ward mit $^1/_4$ Liter salzsäurehaltigem Wasser $^1/_2$ Stunde extrahirt. Das wässerige Extract wurde auf 20 ccm eingedampft und mit 60 ccm Alkohol (96 %) gefällt. Der Alkohol wurde verdampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen und einer Ratte um 2 h. 03 m injicirt.
Um 2 h. 10 m. Keine Symptome. Um 2 h. 20 m. Keine Symptome.
" 2 h. 30 m. do. " 2 h. 40 m. do.

52) 1 Muschel (Gewicht 15 g) wurde auf dieselbe Art behandelt und das Extract einer Ratte um 2 h. 08 m. injicirt.
Um 2 h. 15 m. Schwache Paresen.
" 2 h. 20 m. Nichts Abnormes.
" 2 h. 30 m. do.
" 2 h. 40 m. do.

53) 1 Muschel (Gewicht 20 g) wurde in derselben Weise behandelt und der Auszug einer Ratte um 2 h. 25 m. injicirt.

Um 2 h. 30 m. Nichts Abnormes. Um 2 h. 40 m. Nichts Abnormes.
" 2 h. 45 m. do. " 3 h. 00 m. do.

54) 5 Ratten verspeisten im Laufe einer Nacht 10 dieser Muscheln, ohne dass sich irgend welche Symptome bemerkbar machten.

XV. Muscheln von der Kranbrygge.

6. Aug. Das Stammextract enthielt 0,12 g Trockensubstanz und 0,05 g Asche pro ccm. Mit diesem wurde an einer Ratte folgender Versuch ausgeführt:

55) 6 ccm. Um 10 h. Injection.
Um 10 h. 05 m. Keine Symptome. Um 10 h. 15 m. Keine Symptome.
" 10 h. 30 m. do. " 10 h. 45 m. do.

XVI. Muscheln von der Langbrygge.

6. Aug. Das Stammextract enthielt 0,13 g Trockensubstanz und 0,06 g Asche pro ccm. Mit diesem wurde an einer Ratte folgender Versuch ausgeführt.

56) 6 ccm. Um 10 h. 10 m. Injection.
Um 10 h. 15 m. Keine Symptome. Um 10 h. 30 m. Keine Symptome.
" 10 h. 45 m. do. " 11 h. 00 m. do.

XVII. Muscheln von der Kranbrygge.

Am 16. Sept. wurden wiederum Muscheln von der Kranbrygge untersucht. Das Stammextract enthielt 0,11 g Trockensubstanz und 0,05 g Asche pro ccm. Der folgende Versuch ist an einer Ratte ausgeführt worden.

57) 6 ccm. Um 5 h. 33 m. Injection.
Um 5 h. 43 m. Nichts Abnormes. Um 5 h. 45 m. Nichts Abnormes.
" 6 h. 00 m. do. " 6 h. 15 m. do.
" 6 h. 30 m. do.

XVIII. Muscheln von Aasgaardstrand. [1])

1. 14. Juni. 200 g Muscheln gaben eine Stammlösung, die 0,10 g Trockensubstanz sowie 0,04 g Asche pro ccm enthielt. Mit ihr wurde folgender Versuch an einer Ratte ausgeführt:

58) 6 ccm. Um 11 h. Injection.
Um 11 h. 10 m. Keine Symptome. Um 11 h. 20 m. Keine Symptome.
" 11 h. 30 m. do. " 11 h. 45 m. do.

59) 2. Eine Ratte wurde mit 3 dieser Muscheln gefüttert. Sie frass dieselben mit Begierde und befand sich darnach wohl.

3. Ein Theil dieser Muscheln wurde in eine Kiste eingeschlossen, in Borkehullet [2]) hinabgesenkt und verblieb da bis zum 6. Aug. Es

1) Ein kleiner Badeort im äusseren Theil von Christianiafjord.

2) Eine Stelle im Hafen von Christiania, wo das Wasser sehr stark verunreinigt ist.

fanden sich dann nur 3 kleine Muscheln in der Kiste vor. Der Rest war von Unbefugten entfernt worden. Ohne Schalen wogen diese zusammen 20 g. Sie wurden auf dieselbe Art behandelt und das Extract einer Ratte injicirt.

60) Um 6 h. 30 m. Injection.
" 6 h. 35 m. Keine Symptome. Um 6 h. 45 m. Keine Symptome.
" 6 h. 50 m. do. " 7 h. 00 m. do.
" 7 h. 15 m. do.

XIX. Muscheln aus Grimstad.[1])

17. Juni. Das Stammextract wurde bereitet und an einer Ratte folgender Versuch ausgeführt:

61) 6 ccm. Um 6 h. 15 m. Injection.
Um 6 h. 25 m. Keine Symptome. Um 6 h. 40 m. Keine Symptome.
" 6 h. 55 m. do. " 7 h. 15 m. do.

XX. Muscheln von Sjursöen.[2])

19. Juni. Versuch mit dem Stammextract an einer Ratte.

62) 6 ccm. Um 6 h. Injection.
Um 6 h. 10 m. Keine Symptome. Um 6 h. 20 m. Keine Symptome.
" 6 h. 45 m. do. " 7 h. 15 m. do.

Bei den Untersuchungen, die in der Zeit vom 29. Mai bis zum 13. Juni ausgeführt sind, wurden die Muscheln somit an allen untersuchten Localitäten im inneren Hafenbassin als giftig befunden. Die Giftigkeit ist eine sehr grosse und überall fast gleich verbreitet. Eine Maus wird durch Dosen eines Auszuges getödtet, die 1—2 mg organische Substanz enthalten (0,01—0,02 ccm Stammlösung), eine Ratte durch 0,04—0,05 g (ca. 0,5 ccm Stammlösung) und ein Kaninchen von 0,10—0,30 g (3,5 ccm Stammlösung). Bei Hovedöen sind die Muscheln schon weniger giftig, zumal an der westlichen Seite, 0,21 g organische Substanz tödtet dennoch eine Ratte. Bei den Muscheln von Herbern ist die Giftigkeit eine noch geringere, und bei den Muscheln von Galteskjaer scheint das Extract vollständig ungiftig, da keines der Versuchsthiere deutliche Symptome zeigte.

Bei den späteren Untersuchungen (vom 22. Juni bis 16. Septbr.), also nur wenige Wochen nachher, und den ganzen Sommer hindurch fand ich indes diese Verhältnisse wesentlich verändert. So zeigten Muscheln von Loelven und Grönlien am 22. Juni freilich stets eine geringe, wenn auch sehr schwache Giftwirkung, bei weitem aber nicht in dem Grade wie früher. 3 ccm Stammlösung von Loelv-Muscheln tödteten eine Ratte nicht. Nach Vergiftung mit Muscheln

1) Kleine Stadt an der Südostküste von Norwegen.
2) Kleine Insel im inneren Theil von Christianiafjord.

von Grönlien starb zwar die Ratte an dieser Dosis in einem Fall, in einem andern dagegen ward keine Wirkung wahrgenommen. Bei allen späteren Untersuchungen (Sölyst 25. Juni, am Schulschiff 25. Juni, Kranbrygge 6. August, Langbrygge 6. August und Kranbrygge 16. September) habe ich die Extracte vollständig giftfrei gefunden, indem 6 ccm, einer Ratte injicirt, in allen diesen Fällen keine Symptome hervorriefen.

. Bei den Untersuchungen von Muscheln, die von ausserhalb des Hafenbassins stammten, habe ich ebenfalls die Extracte stets vollständig wirkungslos gefunden.

Das Vergiftungsbild, welches Thiere nach der Injection von Muschelgift aufweisen, habe ich vollständig übereinstimmend mit dem von Salkowski beschriebenen gefunden:

Wenn sehr grosse Dosen injicirt werden, tritt der Tod so schnell ein, dass der Verlauf der Vergiftung nicht genau zu verfolgen ist. In der Regel sieht man jedoch, dass das Thier sowohl am Rumpf als auch an den Extremitäten paralytisch wird, sowie, dass einige wenige angestrengte Respirationen eintreten. Im Augenblick des Todes treten ausserdem fast immer in den Extremitäten klonische Krämpfe auf. Sind die Dosen geringer, so sieht man in den ersten Minuten (bei Kaninchen von 12—15) am Thiere keine ausgesprochenen Symptome; darauf tritt eine eigenthümliche motorische Unruhe ein. Dann wird der Gang wankend und schwerfällig, und nach wenigen Minuten fällt das Thier nieder und vermag kaum mehr zu gehen. Der Kopf fällt auf die Unterlage, und der ganze Körper verliert seinen Tonus. In den Extremitäten treten nunmehr oft (zum Theil sehr kräftige) Bewegungen auf, welche man zunächst für Krämpfe halten könnte; sieht man indes näher hin, so erhält man den Eindruck, dass sie willkürliche Bewegungen sind, aber wegen bestehender Ataxie unzweckmässig und ungeschickt ausgeführt werden. Mitunter starben die Thiere unter klonischen Krämpfen, ohne dass eine deutliche Dyspnoë vorausgegangen war. In anderen Fällen tritt die Dyspnoë gleich ein, nachdem die Lähmungen begonnen, und hält bis zum Tode an. Das Herz überlebt stets die Respiration. Es ist mir indess nicht wie Salkowski gelungen, mittels künstlicher Respiration die Thiere wieder zu beleben. Diesbezügliche Versuche habe ich indessen nur wenige ausgeführt. An Katzen kann man besonders deutlich wahrnehmen, dass die Pupillen erweitert werden. Beim Tode erfolgt fast immer Abgang des Harns. Diarrhoe habe ich nie beobachten können.

Eigenthümlich ist die rapide Entwicklung der Paresen. Vom

ersten wankenden Gang bis zum vollständig schlaffen Daliegen des Thieres vergehen selten mehr als 2—3 und kaum über 5 Minuten.

Ab und zu, wenn die Dosen an der Grenze der tödtlichen gewesen sind, halten die Paresen im Fortschreiten ein und gehen nach Verlauf kurzer Zeit zurück, so dass das Thier nach einigen Stunden wieder gesund ist. Selbst nachdem das Thier am ganzen Körper vollständig gelähmt gewesen, kann mitunter Erholung eintreten. Dieses kommt, soweit ich gesehen habe, jedoch nur in den Fällen vor, wo keine ausgesprochene Dypsnoë vorhanden ist. Das ganze Vergiftungsbild ist einer Curarevergiftung so ähnlich, dass es hiervon kaum unterschieden werden kann; meiner Erfahrung nach scheinen die wirksamen und tödtlichen Dosen beim Muschelgift einander doch bedeutend näher zu liegen als beim Curare.

Wie Salkowski, habe auch ich in meinen sämmtlichen Versuchen mit Curare, die später erwähnt werden sollen, dieselben krampfhaften Zuckungen wahrgenommen, die bei der Muschelvergiftung beobachtet werden.

Als ich meine Untersuchungen begann, glaubte ich, dass die giftigen Muscheln in grösserer oder kleinerer Zahl mit den giftlosen zusammen zu finden wären, so dass es auf einem Zufall beruhen könnte, wenn nach dem Genuss von Muscheln ein einzelne Individuen krank werden oder gar sterben, während andere von der gleichen Portion gleichzeitig essen könnten, ohne jeglichen Schaden davon zu nehmen.

Da ich indes zu meiner Darstellung der giftigen Stammextracte eine höchst wechselnde Anzahl von Muscheln verwandt hatte (35 zum Extract Nr. 3 und 65 zu Nr. 2 und 100 zu Nr. 1), und dennoch jedes Mal ein Extract erhielt, das sich in Bezug auf die toxischen Eigenschaften sehr ähnlich zeigte, finde ich es natürlicher, anzunehmen, dass jede der Muscheln auch ungefähr gleich giftig ist. Hierfür einen sicheren Beweis zu liefern, bin ich leider nicht im Stande. Um dieses sicher zu constatiren, um also die Toxicität zu erproben, müsste man ein Extract von jeder einzelnen Muschel darstellen; nur bei zwei Versuchen bekam ich Gelegenheit, dieses auszuführen, indem ich von den erwähnten Bojen zwei mittelgrosse Muscheln (jede von ca. 10 g) benutzte. Die von diesen Muscheln in der gewöhnlichen Weise dargestellten Extracte erwiesen sich bei Versuchen an Mäusen ebenso wirksam wie die früheren Extracte Nr. 1, 2 und 3. Da ich später aber die Anzahl dieser Versuche erweitern wollte, war es mir nicht möglich, Muscheln mit nennenswerth giftigen Eigenschaften aufzutreiben. Ich prüfte ein-

zelne der Muscheln vom Loelv vom 26. Juni und vom Schulschiff vom 23. Juni; wegen der geringen Giftigkeit erwiesen sich die Erfolge aber fast stets als negative. Es kann ihnen daher auch keine Bedeutung beigelegt werden.

Als Vergleich kann angeführt werden, dass Max Wolff an einer grösseren Anzahl einzelner Muscheln von Wilhelmshaven Untersuchungen angestellt und die Toxicität einer jeden einzelnen Muschel ungefähr gleich gefunden hat, und zwar in einer Periode, wo die Muscheln sehr giftig waren (Octbr.-Decbr.); später (Jan.-Febr.), als die Giftigkeit bedeutend abgenommen hatte, fand er beträchtliche Unterschiede in der Giftigkeit der einzelnen Muscheln.

Wolff hat ebenfalls darüber umfassende Untersuchungen angestellt, ob das Gift in einem einzelnen Organ der Muscheln vorkommt, oder ob das ganze Thier gleich giftig sei. Bei seinen ersten Untersuchungen gelangte er zu dem Ergebniss, dass die Leber als das einzige giftige Organ anzusehen sei; später fand er, dass das Gift doch über das ganze Thier vertheilt ist, dass aber die Leber stets am giftigsten war. In dieser Richtung habe ich leider nur eine einzige Untersuchung einer Muschel aus der Mündung des Akerselv ausgeführt. Der Mantel und die Leber wurden getrennt präparirt, beide wogen ca. 1 g, und wurden zur Darstellung des üblichen Extracts (8 ccm von jedem Organ) verwendet. Mit diesen Extracten wurden an Mäusen folgende Versuche angestellt.

A. Das Extract der Leber.

0,5 ccm wurde um 12 h. injicirt.
Um 12 h. 10 m. Keine Symptome. Um 12 h. 20 m. Keine Symptome.
" 12 h. 30 m. do.
1 ccm wurde um 12 h. 30 m. injicirt.
Um 12 h. 33 m. Ausgesprochene Paresen.
" 12 h. 35 m. Krampfhafte Zuckungen. Tod.

B. Extract von dem Mantel.

0,5 ccm wurden um 1 h. 05 m. injicirt.
Um 1 h. 10 m. Keine Symptome.
" 1 h. 20 m. Undeutliche Paresen.
" 1 h. 30 m. Nichts Deutliches.
1 ccm injicirt.
Um 1 h. 35 m. Nichts Abnormes.
" 1 h. 40 m. Ausgesprochene Paresen.
" 1 h. 41 m. Krampfhafte Zuckungen. Tod.

Bei diesen Versuchen zeigten somit der Mantel und die Leber keinen deutlichen Unterschied in Bezug auf Giftigkeit. Weitere Untersuchungen schob ich leider auf, und als ich sie vorzunehmen wünschte, standen mir keine giftigen Muscheln zur Verfügung.

Wie oben erwähnt (Versuch Nr. 29), habe ich das Wasser („See"), das sich in den Muscheln befindet, in mehreren Fällen giftig gefunden, indem 1 ccm von diesem eine Maus in charakteristischer Weise tödtet.

Ueber die Bedingungen des Auftretens des lähmenden Muschelgifts und seine chemische Natur.

Früher glaubte man, dass die giftigen Muscheln eine besondere Art von Muscheln seien. Crumpe erwähnt sie als: Mytilus venosus. Er beschreibt jedoch nicht die übrigen Eigenschaften oder Kennzeichen dieser Art. Lohmeyer, der die Fälle in Wilhelmshaven beobachtet hat, glaubte auch nicht, dass es die gewöhnlichen deutschen Muscheln seien, die die Vergiftungen verursacht hatten. Er vermuthete, dass es eine fremde Varietät wäre, die mit den Kriegsschiffen in den Hafen eingeschleppt worden war, und er meinte, dass diese Muscheln sich von den essbaren durch eine dünnere und durchsichtigere Schale unterschieden. Ausserdem sollten sie spröder und gestreift gewesen sein. Er gab der Varietät daher den Namen Var. striatus (Lohmeyer).

Indes wurde er von Virchow, Schulze und v. Martens[1]) stark kritisirt. Die Verfasser machen darauf aufmerksam, dass das Aussehen der Muscheln stets nach den verschiedenen Verhältnissen des Standortes sehr variirt, und dass die von Lohmeyer beschriebenen Kennzeichen häufig bei Muscheln vorkommen, die in stillestehendem Wasser leben, ohne dass sie deshalb in irgend einer Weise giftig zu sein brauchen. Vollständig widerlegt werden die Annahmen Lohmeyer's durch Wolff's Versuche, der zeigte, dass giftige Muscheln giftlos gemacht werden können durch einige Wochen langes Verweilen in frischem Wasser, dass ferner umgekehrt durch den Aufenthalt im Hafenbassin zu Wilhelmshaven frische Muscheln giftig wurden. Bei meinen Untersuchungen habe auch ich keinen wahrnehmbaren Unterschied zwischen giftigen und essbaren Muscheln gefunden.

Salkowski giebt an, dass die Extracte der giftigen Muscheln von dunklerer Farbe seien, als die der essbaren, und dass die giftigen Extracte mit Salpetersäure eine grüne Farbe geben. Auch diese Verhältnisse muss ich als nicht constante bezeichnen.

Eigenthümlich ist es, dass, trotzdem kein scheinbarer Unterschied zwischen giftigen und unschädlichen Muscheln besteht (ausgenommen bei toxicologischen Versuchen), die Ratten sie sehr genau von einander

1) Virchow's Archiv, Bd. 104.

unterscheiden können. Wie aus den angeführten Versuchen ersichtlich ist, frassen diese Thiere sehr willig die ungiftigen Muscheln, während es mir noch nicht gelungen ist, sie zum Verspeisen der giftigen Muscheln zu veranlassen, selbst dann nicht, wenn ich die Thiere mehrere Tage habe hungern lassen. Auch die Hähne von Crumpe frassen von den giftigen Muscheln nur ein einziges Mal; später weigerten sie sich sehr energisch. Desgleichen frassen Crumpe's Enten und Katzen die giftigen Muscheln überhaupt nicht.

Was nun die Bedingungen anbelangt, unter welchen die Muscheln giftig werden können, so ist es, zumal bei den Laien, eine sehr verbreitete Ansicht, dass der Boden an dem Standort eine wesentliche Rolle spiele.' So kann man oft hören, dass vor Muscheln, die auf Holz wachsen, gewarnt wird, in anderen Fällen vor denen, die auf Lehm oder auf der Kupferhaut der Fahrzeuge wachsen, u. s. w.; wenn aber die Muscheln auf Steinen sitzen, sollen sie stets essbar sein.

Meine Untersuchungen zeigen aber, dass sowohl giftige als essbare Muscheln auf einem Boden an jeglicher Beschaffenheit wachsen können. Die von mir untersuchten Muscheln von Loelv sind von einem Pfahlquai entnommen und bald giftig, dann wieder ungiftig gefunden worden. Die von der Familie auf Galgeberg verspeisten Muscheln hatte der Mann selbst, ein alter erfahrner Fischer, auf dem Steingrund bei Grönlien genommen. Es haben sich schliesslich die Muscheln von der Kupferhaut des alten Schulschiffs als unschädlich erwiesen.

Während sich somit für das Vorhandensein des paralytischen Muschelgifts die Natur des Grundes als unwesentlich erweist, dürfte dessen Vorhandensein da zu erwarten sein, wo das Wasser sehr stagnirend, oder der Verunreinigung sehr stark ausgesetzt ist. Die von Crumpe, Permewan und Lohmeyer beschriebenen Fälle sind nämlich alle nach dem Genuss solcher Muscheln vorgekommen, die geschlossenen Docks entnommen waren. Ich selbst habe auch das Gift nur bei Muscheln von demjenigen Theil des Hafenbassins Christianias gefunden, wo nach Untersuchungen von Prof. Dr. med. Axel Holst[1]) das Wasser stagnirt und stark verunreinigt ist. Vorstehender Versuch zeigt jedoch zugleich deutlich, dass nicht jede Verunreinigung Muschelgift erzeugen kann, und dass für das Auftreten desselben der Grad der Verunreinigung des Wassers nicht maassgebend ist; denn nach Holst's

1) Norsk med. Selskabs Forhandlinger 1901. S. 81. Norsk Mag. f. Lagevidensk. 1901.

oben erwähnten Untersuchungen ist in unserem Hafenbassin das Wasser in den Sommermonaten Juli bis September viel unreiner als vom Mai bis Juni, und doch waren in diesen letzten Monaten die Muscheln sehr giftig, während sie vom Juli bis September vollständig giftfrei waren.

Man muss somit annehmen, dass es eine specielle Verunreinigung giebt, die hier entscheidend ist, und dass diese nur unter besonderen Verhältnissen vorkommt.

Diese specielle Verunreinigung kann die Giftigkeit auf zweifache Art bedingend oder verursachend gedacht werden.

1. Entweder durch Hervorrufen einer Krankheit bei den Muscheln, unter deren Einwirkung das Gift in den Thieren gebildet wird.

2. Oder die Verunreinigung kann selbst das Gift sein, das in den Muscheln nur aufgenommen und angespeichert wird.

Die allgemeine Annahme war die, dass das Gift auf erstere Art gebildet wird, und dass es als ein pathologisches Stoffwechselproduct der Muscheln aufzufassen sei. Als Krankheitserzeuger suchte man ein Bacterium. Virchow liess schon, um dasselbe zu finden, Untersuchungen vornehmen; diese führten indes nur zu einem negativen Ergebnis. Nach Lewin[1]) ist später ein Muschelbacterium beschrieben worden; es hat sich jedoch erwiesen, dass diesem für die Production des paralytischen Gifts keine Bedeutung beigelegt werden kann. Einige Forscher sind der Meinung, dass, wenngleich sie das Bacterium dieser Krankheit nicht gefunden hätten, sie doch pathologisch-anatomische Veränderungen dargelegt hätten, die dasselbe in den Muscheln hervorgerufen haben sollte. Die giftigen Muscheln sollten viel loser und weicher als die ungefährlichen sein. Meine zahlreichen Untersuchungen haben mir indes gezeigt, dass solche losen, schleimigen Muscheln sowohl unter giftigen als unter essbaren Muscheln, wenn sie in unreinem Wasser wachsen, vorkommen können.

Um näher zu prüfen, ob in den giftigen Muscheln dennoch specielle krankhafte Veränderungen vorlagen, habe ich sowohl von giftigen als von essbaren Muscheln eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Ich habe die Thiere fixirt mit Formol, in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und Schnitte gemacht, die theils mit Vesuvin, theils mit Methylenblau gefärbt und sodann mit schwacher Essigsäure abgefärbt waren. Selbst in dieser Weise aber habe ich zwischen giftigen und essbaren Thieren keinen Unterschied gefunden. Das Zellengebäude aller Organe scheint stets dasselbe zu sein, und Bakterien habe ich in den Organen der kranken Thiere nicht finden

1) Lehrbuch der Toxikologie 1897.

können. Die Annahme einer Krankheit bei den giftigen Muscheln scheint mir daher nicht haltbar.

Dass anderseits das Gift im Wasser präformirt sich finden solle, glaubt Max Wolff widerlegt zu haben. Er hat das Wasser von Wilhelmshaven, in dem die giftigen Muscheln auftraten, eingedampft und es Thieren eingespritzt, ohne auf diese Weise eine der Muschelvergiftung ähnliche Intoxication damit hervorrufen zu können. Dieses sehe ich indes für keinen sicheren Beweis an. Meiner Meinung nach kann das Gift im Wasser vorhanden sein, selbst wenn eine Reihe von Injectionsversuchen ein negatives Ergebniss liefert. Das Gift kann in so grosser Verdünnung vorhanden sein, dass die injicirten Mengen zu klein waren, um Symptome hervorzurufen. Die Verdünnung könnte eine solche sein, dass der Gehalt des Wassers an festen Stoffen es unmöglich macht, Mengen zu injiciren, die gross genug sind, um wirksame Dosen dieses Giftes zu enthalten. Es ist dies um so natürlicher, als Wolff selbst angiebt, dass die Giftigkeit unter den Muscheln in Wilhelmshaven zu der Zeit, als er diese Versuche anstellte, in der Abnahme begriffen war.

Darnach ist es denkbar, dass er bei seinen Injectionen andere Resultate erhalten hätte, wenn er sie vorgenommen, als die Giftigkeit am grössten war.

Ich sehe es deshalb nicht als widerlegt an, dass das Gift im Seewasser vorkommen kann. Bei den Mollusken liegt eine ganze Reihe von Analogien vor, dass eine derartige Aufspeicherung von Gift, wie die, die man hier vermuthen müsste, stattfinden kann. Füttert man z. B. die grosse Weinschnecke mit Blättern von Digitalis purpurea oder Atropa Belladonna, so gedeiht sie recht wohl und zeigt keine Spur der Vergiftung; wenn aber ein Warmblüter mit solchen Schnecken gefüttert wird, treten starke Vergiftungssymptome ein.[1])

Von Austern können sogar anorganische Gifte auf ähnliche Weise aufgenommen werden; hierfür liefert folgende Mittheilung von Cûzent[2]) aus Rochefort ein Beispiel.

In dieser Stadt, sagt er, seien ziemlich häufige Vergiftungen von Austern von einer Bank in der Nähe einiger Kupferminen vorgekommen. Diese Austern sollen eine grasgrüne Farbe haben, und das Secret, das die Mantellappen absondern, soll spanisch grün

1) Ein jeder, der sich mit Aquarien beschäftigt hat, weiss, wie sorgfältig die Mollusken allen Abfall von Fischen und Kriechthieren verzehren, und dass es geradezu nothwendig ist, in jedem Aquarium einige Schnecken als „Renovateurs" anzubringen. 2) Compt. rend. T. 56. 1863.

gefärbt sein. Wird dem Fleisch der Auster Ammoniak zugesetzt, so färbt sich dieses dunkelblau, und fügt man Essigsäure hinzu und sticht eine blanke Nadel ins Fleisch, so wird die Nadel mit einem Ausflug metallischen Kupfers überzogen. Er meint daher, dass die Vergiftungen, die diese Austern hervorgerufen haben, Kupfervergiftungen sein müssen. (Von den Symptomen der Vergiftungen und ihrem Verlauf sagt er nichts.) [1])

Da ich es nach den obigen Ausführungen für nicht ausgeschlossen halte, dass auch das lähmende Muschelgift aus dem Wasser aufgenommen wird, habe ich eine Reihe Aquarienversuche angestellt, um das Verhalten der Muscheln zu Giften zu prüfen, da ich jene Annahme sehr für wahrscheinlich halte, wenn diese Thiere wirklich Gifte aufnehmen und aufspeichern können.

Ich ging auf folgende Weise vor: Vollkommen giftlose Muscheln wurden in Aquarien gethan, denen verschiedene Gifte zugesetzt waren, und nach verschiedenen Zeiten wieder herausgenommen. Auf dieselbe Weise wie bei den oben beschriebenen Versuchen wurden Extracte dargestellt und mit ihnen Injectionsversuche an Ratten angestellt (nur ein einziges Mal wurde eine Maus benutzt). Als Gift habe ich mich hauptsächlich des Curare [2]) bedient wegen der grossen toxicologischen Aehnlichkeit zwischen diesem Gift und dem lähmenden Muschelgift.

Weiter habe ich mit Strychnin Versuche angestellt (ein Mal in Form des Pfeilgifts „Upas"). [3]) Schliesslich habe ich den Aquarien das Muschelgift selbst in Form meiner Stammextracte von giftigen Muscheln zugesetzt.

Die Aquarien wurden mehrere Stunden täglich mit Luft ventilirt. Das angewandte Seewasser wurde am selben Tage von Dyna [4]) geholt.

---

1) Die Muscheln, die Patient Nr. 1 verspeist hatte, waren, wie erwähnt, einer Boje entnommen. Und wenngleich es sehr wenig wahrscheinlich schien, dass in diesem Falle von einer Metallvergiftung die Rede sein sollte, habe ich einige Muscheln von derselben Boje auf Blei untersucht, aber nur ein zweifelhaftes Anzeichen für die Anwesenheit dieses Metalls gefunden.

2) Das angewandte Präparat ist als Curarinum sulph. bezeichnet und vor ca. 11 Jahren von Gehe u. Co., Dresden, bezogen worden. Die für Ratten geringste tödtliche Dosis erwies sich zwischen 0,0001—0,0002 g.

3) Eines Präparats aus der physiologischen Sammlung der Universität, von Prof. Dr. med. Torup gütigst überlassen. 0,005 g tödtete Ratten unter Tetanus im Lauf von 20—25 Minuten.

4) Ca. 4 km von Christiania.

A. Versuche mit Curare.

Versuch Nr. 1.

10. Juli. In 3 Liter Seewasser wurde 0,03 g Curarinum sulph. aufgelöst und 4 grosse Muscheln hineingelegt.

13. Juli. 2 Muscheln wurden herausgenommen und geöffnet. Alles Wasser (See) in den Muscheln wurde abgegossen (es betrug 40 ccm). Aus der Muschelmasse, die 25 g wog, wurde ein Extract dargestellt, das im Ganzen um 5 h. 40 m. einer Ratte injicirt ward.

Um 5 h. 42 m. Beginnende Paresen.
" 5 h. 43 m. Vollständig gelähmt („curarisirt").
" 5 h. 43_{30}. Leichte krampfhafte Zuckungen.
" 5 h. 44 m. Tod.

Mit dem oben erwähnten Wasser wurde ausserdem noch folgender Versuch angestellt:

Um 2 h. 06 m. wurden einer Ratte 5 ccm injicirt.
" 2 h. 15 m. Keine Symptome. Um 2 h. 25 m. Keine Symptome.
" 2 h. 40 m. do. " 3 h. 00 m. do.

15. Juli. Von den zwei restirenden Muscheln wurden 7 ccm Extract dargestellt.

Um 2 h. 08 m. wurden einer Ratte 3,5 ccm injicirt.
" 2 h. 17 m. Keine Symptome. Um 2 h. 30 m. Keine Symptome.
" 2 h. 40 m. do. " 2 h. 45 m. do.
" 3 h. 00 m. do.

Versuch Nr. 2.

11. Juli. In 2 Liter Seewasser wurde 0,015 g Curarinum sulph aufgelöst und 4 Muscheln in das Wasser gebracht.

15. Juli. Aus 2 Muscheln wurden 6 ccm Extract dargestellt, davon wurde einer Ratte um 2 h. 20 m. die Hälfte injicirt.

Um 2 h. 30 m. Keine Symptome. Um 2 h. 40 m. Keine Symptome.
" 3 h. 00 m. do.

16. Juli. Ein Extract aus den zwei restirenden Muscheln wurde dargestellt und dieses im Ganzen um 5 h. 50 m. einer Ratte injicirt.

Um 6 h. 03 m. Deutliche Paresen.
" 6 h. 10 m. Vollständig „curarisirt".
" 6 h. 20 m. Der Zustand unverändert.
" 6 h. 30 m. Das Thier scheint sich ein wenig zu erholen.
" 6 h. 40 m. Die Paralysen in deutlicher Abnahme.
" 7 h. 40 m. Das Thier ist recht frisch, doch sind immer noch deutliche Paresen. Nächsten Tag: Wohlbefinden.

Versuch Nr. 3.

17. Juli wurde in 12 Liter Seewasser 0,12 g Curarinum sulph. aufgelöst und in dasselbe 18 grosse Muscheln gelegt.

18. Juli. Aus 3 Muscheln wurden 9 ccm Extract dargestellt.

Um 7 h. 13 m. wurden einer Ratte 6 ccm injicirt.
" 7 h. 20 m. Keine Symptome. Um 7 h. 30 m. Keine Symptome.
" 7 h. 40 m. do. " 8 h. 40 m. do.

19. Juli wurden aus 3 Muscheln 9 ccm Extract dargestellt.
Um 6 h. 40 m. wurden einer Ratte 6 ccm injicirt.
" 6 h. 50 m. Undeutliche Paresen.
" 6 h. 52 m. Die Paresen zugenommen.
" 6 h. 55 m. Ausgesprochene Paresen. Dyspnoë.
" 7 h. 00 m. Vermag kaum zu gehen.
" 7 h. 05 m. Vollständig „curarisirt".
" 7 h. 40 m. Elend.
" 7 h. 50 m. Respirirt kaum.
" 8 h. 50 m. Das Thier befindet sich immer noch sehr schlecht.
" 9 h. 30 m. Erholt sich.
Am nächsten Tag ist das Thier fast normal.

20. Juli. Aus 3 Muscheln wurden 9 ccm Extract dargestellt.
Um 6 h. 20 m. wurden einer Ratte 3 ccm injicirt.
" 6 h. 30 m. Keine Symptome. Um 6 h. 45 m. Keine Symptome.
" 7 h. 00 m. do. " 7 h. 35 m. do.
Durch einen Unfall ging der Rest des Extracts verloren.

Am 21. Juli wurden aus 3 Muscheln wiederum 9 ccm Extract dargestellt. Hiermit stellte ich folgende Versuche an:
a) Um 6 h. 28 m. wurden einer Ratte 6 ccm injicirt.
" 6 h. 33 m. Ausgesprochene Paresen. Dyspnoë. Cyanose.
" 6 h. 35 m. Tod.
b) Um 6 h. 35 m. wurden einer Ratte 3 ccm injicirt.
" 6 h. 40 m. Keine Symptome. Um 6 h. 50 m. Keine Symptome.
" 7 h. 00 m. do. " 7 h. 15 m. do.
" 7 h. 30 m. do.

22. Juli. Aus 3 Muscheln wurden wiederum 9 ccm Extract dargestellt. Hiermit wurden folgende Versuche angestellt:
a) Um 10 h. 17 m. wurden einer Ratte 6 ccm injicirt.
" 10 h. 22 m. Ausgesprochene Paresen. Krampfhafte Bewegungen.
" 10 h. 24 m. Tod.
b) Um 2 h. 08 m. wurden einer Ratte 3 ccm injicirt.
" 2 h. 15 m. Keine Symptome. Um 2 h. 20 m. Keine Symptome.
" 2 h. 30 m. do. " 2 h. 40 m. do.
" 3 h. 00 m. do.

23. Juli. Die restirenden 3 Muscheln sind gestorben. Das Wasser im Aquarium gefault.

Versuch Nr. 4.

16. Sept. 0,15 g Curarinum sulph. wurde in 15 Liter Seewasser aufgelöst, und in dasselbe 20 mittelgrosse Muscheln ausgesetzt.

18. Sept. Ein Extract aus 3 Muscheln wurde dargestellt.
Um 6 h. 14 m. wurde davon $^2/_3$ einer Ratte injicirt.
" 6 h. 29 m. Keine deutlichen Symptome.
" 6 h. 31 m. Deutliche Paresen.
" 6 h. 34 m. „Curarisirt". Um 7 h. 00 m. „Curarisirt".
" 7 h. 30 m. Die Paralysen in Abnahme.
Am 19. Sept., 9 Uhr Vorm. Das Thier befindet sich wohl.
Am 19. Sept. wurde aus 2 Muscheln Extract dargestellt.

Um 7 h. ward dieses einer Ratte injicirt.
" 7 h. 20 m. Keine Symptome. Um 7 h. 30 m. Keine Symptome.
" 7 h. 45 m. do. " 8 h. 00 m. do.

Das Wasser („See"), das sich in diesen Muscheln (ca. 20 ccm) befand, wurde auf dem Wasserbad eingedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen und filtrirt. Der Alkohol wurde verdampft und das Residuum in 3 ccm Wasser aufgelöst.

Um 9 h. 10 m. wurde dieser Auszug einer Ratte injicirt.
" 9 h. 20 m. Keine Symptome. Um 9 h. 30 m. Keine Symptome.
" 9 h. 50 m. do. " 10 h. 00 m. do.

Das Wasser im Aquarium hat zu faulen begonnen.

Am 20. Sept. wurde ein Extract aus 3 Muscheln dargestellt.

a) Um 6 h. 15 m. ward davon $^2/_3$ einer Ratte injicirt.
" 6 h. 18 m. Ausgesprochene Paresen.
" 6 h. 23 m. Geringe Zuckungen.
" 6 h. 28 m. do.
" 6 h. 35 m. Tod.

b) Um 6 h. 22 m. wurde $^1/_3$ des Extracts einer Ratte injicirt.
" 6 h. 27 m. Deutliche Paresen.
" 6 h. 29 m. „Curarisirt".
" 6 h. 30 m. Krampfhafte Zuckungen. Um 6 h. 39 m. Tod.

Das Wasser im Aquarium ist stark in Fäulniss übergegangen.

21. Sept. Aus 3 Muscheln wurde ein Extract dargestellt.

Um 11 h. ward davon $^1/_6$ einer Ratte injicirt.
" 11 h. 10 m. Ausgesprochene Paresen.
" 11 h. 13 m. „Curarisirt".
" 11 h. 25 m. do. Starke Dyspnoë.
" 11 h. 37 m. Krampfhafte Zuckungen.
" 11 h. 45 m. Der Zustand unverändert.
" 11 h. 55 m. Tod.

22. Sept. wurde aus 4 Muscheln Extract dargestellt.

Um 6 h. 07 m. wurde davon $^1/_8$ einer Ratte injicirt.
" 6 h. 18 m. Nichts Deutliches. Um 6 h. 19 m. Beginnende Paresen.
" 6 h. 20 m. Ausgesprochene Paresen.
" 6 h. 25 m. „Curarisirt". Um 6 h. 39 m. Dyspnoë.
" 7 h. 05 m. Die Paresen gehen zurück.
" 7 h. 15 m. Das Thier hat sich bedeutend erholt.

23. Sept. um 9 h. Vorm. Das Thier sieht wohl aus.

23. Sept. Da das Wasser im Aquarium stark in Fäulniss übergegangen war, so wurde aus allen restirenden 8 Muscheln ein Extract dargestellt.

Um 5 h. 30 m. ward davon $^1/_{16}$ einer Ratte injicirt.
" 5 h. 38 m. Deutliche Paresen.
" 5 h. 40 m. „Curarisirt". Dyspnoë.
" 5 h. 46 m. Krampfhafte Zuckungen. Um 5 h. 50 m. Tod.

Im Versuch Nr. 1 wurden durch das 72stündige Verweilen im Seewasser, dem 0,01 g Curarinum sulph. pro Liter zugesetzt war, die Muscheln so giftig, dass ein Extract aus 2 Muscheln eine Ratte

in 4 Minuten tödtete, während 5 ccm der „See", die sich in den Muscheln befand, vollkommen wirkungslos waren.

Die restirenden 2 Muscheln wurden herausgenommen und nach Verlauf von 5 Tagen extrahirt. Das Extract, einer dieser Muscheln entsprechend, rief keine Symptome hervor. Im Versuch Nr. 2 war nur 0,0075 g Curarinum sulph. pro Liter zugesetzt. Nach der Extraction einer Muschel, die im Aquarium 4 Tage und 4 Nächte belassen worden war, traten keine Symptome ein, während das Extract von 2 Muscheln, die 5 Tage und Nächte darin verlebt hatten, ausgesprochene Paresen hervorrief, die indes nach Verlauf einiger Zeit wieder schwanden.

Versuch Nr. 3 wurde mit einem grösseren Aquarium als die vorhergehenden ausgeführt. Dasselbe enthielt 12 l Seewasser, dem 0,01 g Curarinum sulph. pro Liter zugesetzt waren, und wurde mit 18 grossen Muscheln beschickt. Die ersten 3 Muscheln wurden schon nach Verlauf von 24 Stunden extrahirt. Ein Extract, das diesen zweien entsprach, rief keine Symptome hervor.

Nach dem Verlauf von 2 Tagen bewirkte die entsprechende Menge Extract ausgesprochene Paresen, bewirkte aber nicht den Tod.

Das Extract, das aus 3 Muscheln nach Verlauf von 3 Tagen dargestellt wurde, ging leider grösstentheils verloren.

Nach Verlauf von 4 Tagen ward innerhalb 7 Minuten eine Ratte durch ein Extract getödtet, das 2 Muscheln entsprach, während das Extract, einer Muschel entsprechend, kein Symptom hervorrief. Nach Verlauf von 5 Tagen war die Wirkung ganz dieselbe wie Tags zuvor. Am 6ten Tag waren die Muscheln todt.

Die Versuche Nr. 1 und 3 ergaben somit ein sehr übereinstimmendes Resultat. Nach einem 3tägigen Verweilen in einer Curarelösung von 0,01—1000 werden die Extracte so giftig, dass das Extract aus zwei Muscheln eine Ratte tödtet. Am 4ten Tag hat im Versuch Nr. 3 die Giftigkeit nicht zugenommen, und schon am 6ten Tag sind die Muscheln todt. Dieser schnelle Tod ist darauf zurückzuführen, dass das Wasser im Aquarium in starke Fäulniss überging.[1]) Die Versuche wurden Mitte Juli, während einer ganz ungewöhnlichen Wärmeperiode, ausgeführt. Wegen dieser im Wasser statthabenden Fäulniss muss man auch annehmen, dass ein grosser

1) Dass der Tod einer Curarewirkung nicht zugeschrieben werden kann, davon habe ich mich durch Kontrolversuche überzeugt, bei denen es sich zeigte, dass die Muscheln in Aquarien mit faulendem Wasser ohne Giftzusatz ebenso schnell starben.

Theil des Gifts verändert wurde; denn eine nicht sterile Curarelösung ist bekanntlich wenig haltbar.

Unter kühleren Witterungsverhältnissen, wenn die Fäulniss nicht so schnell eintritt, mussten die Versuchsbedingungen günstiger sein, weshalb der Versuch von Mitte September (Versuch Nr. 4) wiederholt wurde. Diesmal wurden auch die Muscheln bedeutend giftiger. Nach Verlauf von 2 Tagen und Nächten rief ein Extract von 2 Muscheln deutliche Paresen hervor, während sonderbarer Weise an dem Thier, dem ein Extract von 2 Muscheln, die drei Tage im Aquarium gestanden, injicirt wurde, nichts Abnormes beobachtet wurde. Ein Extract, aus 20 ccm „See" dieser Muscheln dargestellt, rief ebenfalls keine Symptome hervor. Nach Verlauf von 4 Tagen sind die Muscheln indes so giftig geworden, dass ein Extract aus einer Muschel nach 17 Minuten das Versuchsthier tödtete. Nach Verlauf von 5 und 6 Tagen sind die Muscheln so giftig, dass ein Extract, welches einer halben Muschel entspricht, nach ca. 1 Stunde tödtet, und nach Verlauf von 7 Tagen tödtet diese Dosis innerhalb 20 Minuten. Auch diesmal ging indes das Wasser im Aquarium ziemlich schnell in Fäulniss über, wenngleich bei Weitem nicht in so hohem Grade wie im Juli, und ist somit Grund zur Annahme vorhanden, dass man die Muscheln zur Winterzeit noch giftiger hätte erhalten können. Durch obigen Versuch glaube ich jedoch genügend bewiesen zu haben, dass die Muscheln im Stande sind, das Curaregift aufzunehmen und anzuspeichern, wenn solches den Aquarien in kleinen Mengen zugesetzt wird.

B. Versuche mit Strychnin.

Versuch Nr. 5.

11. Juli. 0,01 g Strychninnitrat wurde in 1 Liter Seewasser aufgelöst und 4 Muscheln in dasselbe gebracht.

15. Juli. wurde aus 2 Muscheln Extract dargestellt, davon ward
Um 10 h. 47 m. 1/6 einer Maus injicirt.
" 10 h. 52 m. Reflexerregbarkeit gesteigert.
" 10 h. 55 m. Krämpfe. Um 10 h. 57 m. Tetanus. Tod.

16. Juli ward aus den 2 restirenden Muscheln ein Extract dargestellt. Dieses wurde um 5 h. 35 m. einer Ratte im Ganzen injicirt.
Um 5 h. 40 m. Keine Symptome. Um 5 h. 50 m. Keine Symptome.
" 6 h. 00 m. do. " 6 h. 30 m. do.

Versuch Nr. 6.

17. Juli. 0,04 g Strychninnitrat wurde in 2 Liter Seewasser aufgelöst und in dieses 4 mittelgrosse Muscheln gelegt.

20. Juli. Aus 2 Muscheln wurde Extract dargestellt und dieses im Ganzen einer Ratte um 6 h. 45 m. injicirt.

Um 7 h. 00 m. Keine Symptome. Um 7 h. 15 m. Keine Symptome.
„ 7 h. 35 m. do. „ 7 h. 45 m. do.

21. Juli. Aus den 2 restirenden Muscheln wurde ebenfalls ein Extract dargestellt und dieses auf einmal einer Ratte um 10 h. 40 m. injicirt.

Um 11 h. 00 m. Keine Symptome. Um 11 h. 20 m. Keine Symptome.
„ 11 h. 40 m. do.

Versuch Nr. 7.

17. Sept. 0,20 g „Upas" wurde in 2 Liter Seewasser aufgelöst und 6 mittelgrosse Muscheln hineingebracht.

20. Sept. Aus 2 Muscheln wurde ein Extract dargestellt.

Um 5 h. 34 m. wurde dieses Extract auf einmal einer Ratte injicirt.
„ 6 h. 00 m. Ausgesprochene Krämpfe.
„ 6 h. 10 m. Anfall von Tetanus.
„ 6 h. 20 m. Wiederum Krämpfe.
„ 6 h. 30 m. Reflexerregbarkeit sehr gesteigert.
„ 6 h. 35 m. Starke spontane Krämpfe.
„ 6 h. 45 m. Fortdauernde Zuckungen.
„ 7 h. 00 m. Andauernd weniger heftige Convulsionen.
„ 7 h. 35 m. Die Krampfanfälle werden immer schwächer, dauern aber fort.
Um 8 h. 00 m. do.
„ 8 h. 35 m. Noch treten ab und zu Krampfanfälle auf.

Nächsten Tag: Das Thier wird todt gefunden.

23. Sept. wurde aus den restirenden 4 Muscheln ein Extract dargestellt. Das Wasser im Aquarium war in Fäulniss übergegangen.

Vom Extract wurde um 10 h. 35 m. 1/4 einer Ratte injicirt.

Um 10 h. 44 m. Starke Krämpfe. Um 10 h. 46 m. Starke Krämpfe.
„ 10 h. 47 m. Tetanus. Tod.

Versuche Nr. 5 und 6 wurden im Juli ausgeführt. Im Versuch Nr. 5 wurden 0,01 g pro Liter, und in Nr. 6 0,02 g pro Liter zugesetzt. Alle Injectionsversuche an Ratten ergaben ein negatives Resultat, während im Versuch Nr. 5 eine Maus, die ein Extract entsprechend einem Drittel einer Muschel, die 4 Tage im Aquarium gelegen, injicirt erhielt, innerhalb 10 Minuten nach der Injection starb. Auch das Wasser in diesen Aquarien ging ziemlich schnell in Fäulniss über.

Versuch Nr. 7 wurde im September mit dem Pfeilgift „Upas" (dessen Hauptbestandtheil Strychnin ist) ausgeführt. Nach Verlauf von 3 Tagen waren die Muscheln so giftig, dass das Extract aus 2 Muscheln wiederholte starke Krampfanfälle und Tod nach Verlauf einiger Stunden hervorrief. Nach Verlauf von 6 Tagen war die Giftigkeit so gross geworden, dass das Extract von einer Muschel im Verlauf von 12 Minuten unter ausgesprochenem Tetanus tödtete. Hieraus geht hervor, dass die Muscheln auch Strychnin aufnehmen können.

C. Versuche mit Muschelgift.

Versuch Nr. 8.

17. Juli. 5 ccm der Stammlösung von der Ostseite des Hovedö[1]) wurde zu 1 Liter Seewasser zugesetzt und in dieses 3 mittelgrosse Muscheln gesetzt.

21. Juli. Das Wasser im Aquarium ist stark in Fäulniss gerathen. Aus allen 3 Muscheln ward ein Extract dargestellt.

Um 10 h. 33 m. wurde $^2/_3$ von diesem einer Ratte injicirt.

„ 10 h. 50 m. Keine Symptome. Um 11 h. 10 m. Keine Symptome.

„ 11 h. 20 m. do. „ 11 h. 30 m. do.

Versuch Nr. 9.

17. Juli. Zu 3 Liter Seewasser, worin 6 grosse Muscheln untergebracht waren, wurden 35 ccm des Stammextracts von Kranbryggen[2]) zugesetzt.

19. Juli. Aus 2 Muscheln ein Extract dargestellt und dieses einer Ratte um 7 h. 45 m. injicirt.

Um 8 h. 00 m. Keine Symptome. Um 8 h. 10 m. Keine Symptome.

„ 8 h. 30 m. do. „ 8 h. 45 m. do.

20. Juli. Das Aquarium riecht faul. Aus 2 Muscheln wurde ein Extract dargestellt und dieses auf einmal um 6 h. 15 m. einer Ratte injicirt.

Um 6 h. 30 m. Keine Symptome. Um 6 h. 45 m. Keine Symptome.

„ 7 h. 00 m. do. „ 7 h. 30 m. do.

21. Juli. Das Wasser im Aquarium ist ganz faul und stinkend. Aus 2 Muscheln wurde ein Extract dargestellt und dieses

um 2 h. 13 m. einer Ratte injicirt.

„ 2 h. 20 m. Keine Symptome. Um 2 h. 30 m. Keine Symptome.

„ 2 h. 45 m. do. „ 3 h. 00 m. do.

Versuch Nr. 10.

10. Octbr. 3 Liter Seewasser wurden 25 ccm des Extracts Nr. III (Loelv 29./5.), 15 ccm des Extracts Nr. V (Langbryggen 3./6.) sowie 5 ccm des Extracts Nr. VII (die Ostseite des Hovedö 19./6.)[3]) zugesetzt und darin 6 grosse Muscheln untergebracht.

12. Octbr. Das Wasser im Aquarium ist bereits in Fäulniss übergegangen.

14. Octbr. Das Wasser im Aquarium ist ziemlich gefault. Aus 2 Muscheln wurde ein Extract dargestellt und dieses auf einmal

um 2 h. 40 m. einer Ratte injicirt.

„ 2 h. 47 m. Ausgesprochene Paresen. Dyspnoë.

„ 2 h. 55 m. Starke Dyspnoë. Um 2 h. 57 m. Zuckungen. Tod.

15. Octbr. Das Aquarium stinkt. Aus 4 Muscheln wurde ein Extract dargestellt.

a) Um 2 h. 45 m. ward hiervon die Hälfte einer Ratte injicirt.

„ 3 h. 00 m. Dyspnoë. Paresen.

---

1) 3,5 ccm dieses Extracts tödten eine Ratte in 10 Minuten.

2) 2 ccm dieses Extracts tödten ein Kaninchen in 18 Minuten.

3) Der Grund, weshalb eine derartige Mischung verwendet wurde, war der, dass mein Vorrath von jedem einzelnen Extract zu klein war.

Um 3 h. 05 m. Paralytisch.
" 3 h. 07 m. Zuckungen. Tod.

b) Um 2 h. 55 m. wurde 1/4 des Extracts einer Ratte injicirt.
" 3 h. 10 m. Paresen.
" 3 h. 15 m. Ausgesprochene Lähmungen, kann indes noch gehen.
" 3 h. 17 m. Vermag nicht zu gehen. Dyspnoë.
" 3 h. 25 m. Der Zustand unverändert.
" 3 h. 35 m. Tod.

Versuch Nr. 11.

11. Octbr. Zu 1 Liter Seewasser werden 10 ccm vom Extract Nr. 2 (Grönlien 20./5.) zugesetzt. Es wurden 4 Muscheln in das Wasser gebracht.
12. Octbr. Fernere 5 ccm desselben Extracts wurden zugesetzt.
13. Octbr. Wiederum wurden 5 ccm des Extracts zugefügt.
14. Octbr. do.
15. Octbr. Das Wasser im Aquarium ist ziemlich stark in Fäulniss gerathen. Aus 3 Muscheln wurde ein Extract dargestellt. Von diesem wurde um 6 h. 57 m. 1/3 einer Ratte injicirt.
Um 7 h. 06 m. Dyspnoë. Paresen. Um 7 h. 08 m. Paralytisch.
" 7 h. 12 m. Auf die Seite gelegt, blieb das Thier in dieser Lage.
" 7 h. 15 m. Zustand unverändert. Um 7 h. 25 m. Zuckungen. Tod.
16. Octbr. Das Wasser im Aquarium ist stark in Fäulniss gerathen. Die letzte Muschel wurde extrahirt und um 9 h. 55 m. einer Ratte injicirt.
Um 10 h. 05 m. Ausgesprochene Paresen. Um 10 h. 06 m. Paralytisch.
" 10 h. 07 m. Zuckungen. Tod.

Bei den beiden ersten dieser Versuche (Nr. 8 und 9), die im Monat Juli ausgeführt wurden, ging das Wasser sehr schnell in Fäulniss über, und alle Thierversuche mit diesen Muscheln ergaben ein negatives Resultat. Anders dagegen mit den beiden Versuchen (Nr. 10 und 11), die im October ausgeführt wurden. Da das Wasser einigermaassen kühl war und die Fäulniss nicht den Grad wie bei früheren Versuchen erreichte, zeigten die Muscheln nun starke Giftwirkung; es muss indes bemerkt werden, dass die hinzugefügte Menge giftigen Extracts in diesen Fällen auch grösser war.

In Versuch Nr. 10, wo jedem Liter Seewasser 15 ccm giftiges Extract zugesetzt sind, stirbt eine Ratte in 17 Minuten nach der Injection eines Extracts von zwei Muscheln, die sich 4 Tage im Aquarium befanden. Ein Extract aus einer Muschel, die 5 Tage im Aquarium geblieben war, tödtete eine Ratte in 40 Minuten.

In Versuch Nr. 11 wurden einem Liter Seewasser 10 ccm des Stammextracts Nr. 2 hinzugesetzt, und in den folgenden 3 Tagen wurden weitere 5 ccm desselben Extracts täglich zugefügt. Muscheln aus diesem Aquarium wiesen eine noch grössere Giftigkeit auf als solche aus dem vorhergehenden. Das Extract aus einer Muschel, die vier Tage im Aquarium gestanden, tödtete eine Ratte in 28 Minuten,

während eine Muschel nach Verlauf von 5 Tagen innerhalb 12 Minuten tödtet.

Somit ist es mir gelungen nachzuweisen, dass Muscheln in Aquarien nicht allein Curare und Strychnin aus dem umgebenden Wasser aufnehmen können, sondern auch das paralysirende Muschelgift, und auf diese Weise sehr giftig werden, ohne dass sie selbst irgend ein äusseres Zeichen von Vergiftung darbieten. Nothwendiger Weise muss dann auch angenommen werden, dass die Muscheln an ihren gewöhnlichen Standorten im Stande sind, das Gift auf ganz dieselbe Art aufzunehmen. Ein derartiges Verhältniss, vermuthe ich, muss sich geltend gemacht haben bei den im gegenwärtigen Fall untersuchten giftigen Muscheln aus dem Hafenbassin Christianias, indem auch diese kein äusseres Zeichen von krankhaften Veränderungen aufwiesen, und ebensowenig eine Infection mit Bakterien sich nachweisen liess.

Eine Thatsache, die eine besondere Aufmerksamkeit verdient, ist die, dass sich die Giftigkeit nur eine vorübergehende war. Eine befriedigende Erklärung hierfür bin ich nicht im Stande gewesen zu finden. Es wäre diese Frage daher in erster Reihe zu verfolgen, falls es mir aufs Neue gelingen sollte, in den Besitz von Material zu gelangen, um obige Untersuchungen wieder aufnehmen zu können. In dem Fall wird es auch von grossem Interesse sein, zu eruiren, welchem Schicksal das Gift unterliegt, nachdem es von den Muscheln aufgenommen worden ist, hauptsächlich aber, ob es unverändert ausgeschieden oder zu unschädlichen Verbindungen umgewandelt wird. Nach Analogie mit Erfahrungen an anderen Mollusken sollte man glauben, dass es umgewandelt und unschädlich gemacht wird, und dass die Muscheln somit als eine Art „Renovateure" für den Hafen zu wirken im Stande seien.

In chemischer Beziehung habe ich gefunden, dass das in meinen Muscheln vorhandene Gift alle die Eigenschaften besitzt, wie das Salkowski'sche Gift von Wilhelmshaven. Es ist, wie schon früher erwähnt, sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Durch Erhitzen mit Alkalien wird es selbst bei Wasserbadtemperatur zersetzt. Dagegen verträgt eine neutrale oder ganz schwach saure Lösung vollständiges Eindampfen auf dem Wasserbad und sogar für längere Zeit ein Erwärmen auf 110° C. Eine durch Alkalien unwirksam gemachte Lösung kann durch Zusatz von Säure nicht

wieder wirksam gemacht werden. Durch Platinchlorid wird sie nicht gefällt.

Weiter habe ich gefunden, dass durch Bakterienwirkung das Gift leicht gespalten wird, und dass den Lösungen daher stets ein bakterientödtender Stoff (ich habe stets Chloroform angewandt) zugefügt werden muss, damit sie wirksam erhalten bleiben.

Hingegen habe ich mich nicht überzeugen können, dass mein Gift mit dem Brieger'schen Mytilotoxin identisch ist. Wiederholt habe ich grosse Mengen von giftigen Muscheln verarbeitet (jede Portion bis zu 5 kg), um zu versuchen, diese Verbindung wiederzufinden, stets aber vergebens. Schon nach der Fällung mit Bleiacetat war die Giftigkeit wesentlich vermindert, und nach der Sublimatfällung war die charakteristische Wirkung vollständig verschwunden. Allerdings können durch Injection dieser Lösung immer noch Mäuse getödtet werden, aber erst durch viel grössere Dosen als vom Ausgangmaterial nöthig sind, und die Todesart ist eine ganz andere, indem jetzt die Thiere an Herzlähmung sterben, während bis zuletzt die Respiration ungestört ist; auch bleiben die charakteristischen Zuckungen aus. Diese erfolglosen Versuche, das Mytilotoxin wiederzufinden, nahmen den grössten Theil meines Materials in Anspruch, so dass ich diesmal leider verhindert war, zu versuchen, die giftige Verbindung zu isoliren. Auch diese Frage bin ich somit genöthigt gewesen bis auf eventuelle spätere Untersuchungen auf sich beruhen zu lassen.

Der experimentelle Theil dieser Arbeit ist im Laboratorium der medicinischen Abtheilung des Rigshospitals ausgeführt worden.

Zur Anschaffung von Versuchsthieren hat Christiania's Gesundheitsamt Beiträge geliefert.

Die angewandten Muscheln und das Seewasser für die Aquarien sind mir zum allergrössten Theil von Oberingenieur Schrötz durch das Hafenamt aus Wohlwollen zugestellt worden.

Christiania, 2. December 1901.

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

168. Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe bei exocardialer Application.

Von

Prof. Dr. A. Benedicenti.

(Mit 5 Curven.)

Als Jacocj[1]) am William'schen Apparat ein Herz von aussen her durch Eintauchen in eine Helleboreinlösung vergiften wollte, anstatt, wie es gewöhnlich geschieht, der durchspülenden Flüssigkeit die Giftlösung zuzusetzen, blieb das Herz nicht in Systole, wie es sonst der Fall zu sein pflegt, sondern in Diastole stille stehen. Diese Beobachtung, welche durch mehrere Versuche bestätigt werden konnte, wurde für Dr. Wybauw die Veranlassung, diese Erscheinung genauer zu untersuchen.[2])

Der diastolische Stillstand, sowie die Vergrösserung des Pulsvolumens und die Abnahme der Pulsfrequenz bei äusserer Anwendung des Helleboreins hängen nach Wybauw von einer Erregung der Hemmungsvorrichtungen im Herzen ab, wie auch der systolische Stillstand bei innerlicher Anwendung.

Diesen Unterschied sucht Wybauw durch die Resorptionsbedingungen vom Endocard und vom Pericard aus zu erklären. Eine Substanz, schreibt Wybauw, welche sich in der Herzhöhle befindet, gelangt durch die Gewebsspalten in kürzester Zeit in den Muskel selbst, wo sie ihre specifische Wirkung auf denselben entfalten und das Herz in einen systolischen Zustand versetzen kann. Bei dieser Aenderung der Muskelbeschaffenheit bildet die Elasticitätsänderung die wichtigste Erscheinung. Dann tritt eine Erregung des Hemmungsapparats hinzu, aber es kann keine Diastole mehr eintreten, weil der Muskel jetzt eine diastolische Stellung ohne künstliche Dehnung nicht mehr annehmen kann. So ist der Helleboreinsstillstand ein diastolischer Stillstand, durch Hemmung aber

1) Jacobj: Zur Physiol. des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XLIV, S. 368.

2) Wybauw: Beitrag zur Kenntniss der pharm. Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XLIV, S. 434.

in systolischer Stellung wegen der veränderten Muskelbeschaffenheit. Ganz anders sind die Verhältnisse, wenn das Gift vom Pericard aus in die Muskelsubstanz eindringt. Dann befördert die Osmose und die Diffusion allein den Zutritt des Giftes durch die Wände des Ventrikels. Die Hemmungsapparate werden dabei getroffen, während der Muskel nur theilweise vom Gift erreicht wird; die Diastole kann sich dann vollständig ausprägen, wie an einem normalen Herzen. Wird hernach die ganze Herzwand von dem Gift durchdrungen, so entsteht die Systole.

Bei Versuchen am atropinisirten Herzen sah Wybauw, dass das Pulsvolumen bei der äusseren Anwendung zunimmt, während die Pulszahl sich vermindert, ein plötzlicher, diastolischer Stillstand des Ventrikels war aber nicht wahrzunehmen; die Wirkung wird allmählich stärker, und das Herz steht endlich nach langer Zeit in Systole still.

Bei innerer Anwendung des Helleboreins am atropinisirten Herzen soll nach Wybauw die Wirkung nie so plötzlich eintreten, wie bei einem nicht atropinisirten Herzen.

Da diese Verschiedenheit der Wirkung bei der Application des Giftes an der Innen-, beziehungsweise an der Aussenfläche des Herzens eine wichtige Thatsache bildet, so war es wünschenswerth, die Sache etwas näher zu untersuchen.

II.

Zu meinen Versuchen verwendete ich in den meisten Fällen Froschherzen (Sommer- und Herbstfrösche); nur in einigen Fällen wurden auch Krötenherzen benutzt.

Das normale Herz wurde im William'schen Apparat mit Albanese's Gummilösung ernährt und arbeitete unter der von Dreser[1]) ermittelten, optimalen Belastung von 200 mm Wasserdruck.

Der Apparat war mit einem gewöhnlichen Quecksilbermanometer verbunden, und die Herzschläge wurden auf der Trommel des Kymographions verzeichnet.

Um zu vermeiden, dass das Herz beständig unter dem positiven Drucke sich befindet, der nöthig ist, um die Pulsationen zu registriren, habe ich das Rohr, welches die Flüssigkeit aus dem Herzen in das Reservoir treibt, verdoppelt. Durch die eine der beiden Röhren circulirt die Lösung unbehindert, wenn man die Herzpulsationen nicht registriren will. Ist dieses Rohr geschlossen,

1) Dreser: Ueber Herzarbeit und Herzgifte. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XXIV, S. 221. 1887.

so nimmt die Flüssigkeit ihren Weg durch die zweite Röhre in der ein für alle Mal ein möglichst kleiner passender Widerstand eingeschaltet ist, um eine gute Curve zu erhalten.

Um das Herz von aussen zu vergiften, ohne das Gefäss, in welches das Herz in der Nährlösung eintaucht, entfernen zu müssen, wurde in dasselbe ein dünnes, bis auf den Boden reichendes Glasrohr eingesetzt, durch welches die Giftlösung der das Herz umspülenden Flüssigkeit beigemengt wurde.

III.

Zunächst untersuchte ich die Wirkung verschiedener Stoffe der Digitalisgruppe, um festzustellen, ob alle die gleiche Verschiedenheit der Wirkung bei äusserlicher und innerlicher Application auf das Herz darbieten.

Nachstehende Curven veranschaulichen besser als Worte die Ergebnisse dieser Versuche. Die sämmtlichen Curven sind photographische Verkleinerungen der Originale.

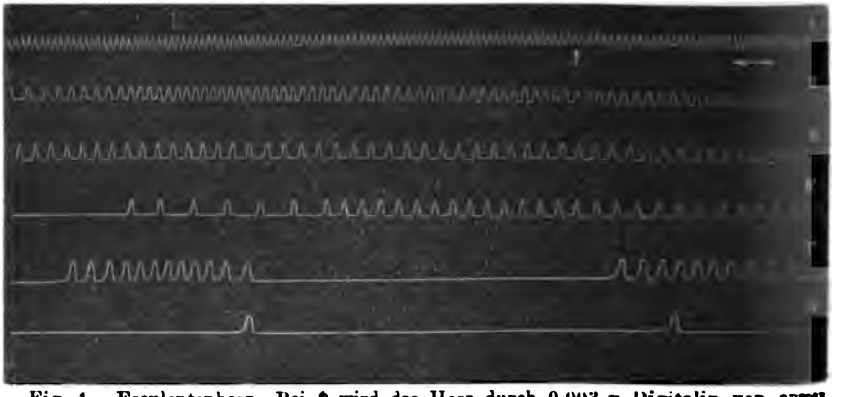


Fig. 1. Esculentenherz. Bei ↑ wird das Herz durch 0,003 g Digitalin von aussen her vergiftet.

Fig. 1 zeigt die Wirkung der Application von reinem Digitalin auf die Aussenfläche des Herzens.

Wie aus der Curve leicht ersichtlich ist, bleibt bei dieser Art der Vergiftung die Herzthätigkeit eine Zeit lang ungefähr unverändert (Curve I), nur für kurze Zeit nimmt die Pulszahl etwas zu. Im weiteren Verlauf der Wirkung sinkt die letztere sehr stark (Curve II), während das Pulsvolumen das Maximum (Curve III) erreicht, dann nimmt die Pulsverlangsamung zu (Curve IV) und nach einigen in langsamem Tempo erfolgenden Pulsationen tritt völliger Herzstillstand ein, der nach einiger Zeit von einer Reihe von Pulsationen unterbrochen wird (Curve V), worauf das Herz wieder still steht. Dann erscheinen an

Stelle der Gruppen nur einzelne Pulsationen von langen Pausen der Herzthätigkeit unterbrochen (Curve VI).

Die periodische Function des isolirten Froschherzens, welche Luciani[1]) beobachtet hat, zeigt sich hier in ähnlicher Weise. Auch in unseren Versuchen tritt zuletzt ein Stadium ein, in welchem sich vereinzelte Pulse einstellen, die immer seltner werden, je mehr sich das Herz dem definitiven Stillstand nähert, bis es endlich in Diastole still steht.

Wenn man eine Anzahl von Curven auf die Form der Gruppenbildung der Herzcontractionen untersucht, so findet man meist, dass eine Gruppe mit sehr intensiven Contractionen beginnt, welche bis zum Ende der Gruppe merklich gleich bleiben, sehr häufig aber auch treten Gruppen auf, deren einzelne Contractionen eine allmählich immer unvollständiger werdende Diastole erkennen lassen, die dann am Ende der gruppenweisen Contractionen um so ausgesprochener wird, was Fig. 2 veranschaulicht.

Fig. 2. Gruppe von Contractionen. Die Verbindungslinie der tiefsten Punkte zeigt eine Curve, deren Concavität der Abscisse zugewendet ist.

Ferner sind mir Gruppen begegnet, welche mit kleinen Contractionen begannen, die dann schnell grösser wurden, wie es z. B. die folgende Curve zeigt (Fig. 3).

Fig. 3. Gruppe, welche mit kleinen Contractionen beginnt.

Es mag gleich hier hervorgehoben werden, dass die einzelnen Perioden nicht immer scharf von einander getrennt sind, sondern sich sogar zuweilen theilweise decken.

In solchen Fällen werden die ersten Pausen von mehreren isolirten Contractionen unterbrochen; ebenso schieben sich manchmal auch zwischen die letzten Gruppen einzelne Pulsschläge.

Die Anzahl der Pulse einer Gruppe und die Dauer der entsprechenden Pausen können sehr verschieden sein. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist Anfangs die Anzahl der Pulse

1) Luciani: Eine periodische Function des isolirten Froschherzens. Ludwig's Arbeiten. 1872. S. 120.

einer Gruppe grösser, in anderen Fällen nehmen die Perioden an Dauer zu und zwar gleicherweise die Gruppen wie die Pausen. Ich besitze auch Curven, auf denen die Perioden kräftiger Herzcontractionen 5—8 Minuten lang dauern, die folgende Pause aber nur 2 Minuten; in anderen Fällen wieder ist die Anzahl der Pulse einer Gruppe sehr klein (2—3 Contractionen), worauf eine sehr lange Pause folgt.

Ich möchte hier noch hinzufügen, dass das Phänomen der Perioden nicht immer sehr scharf hervortritt. So steht das Herz zuweilen plötzlich diastolisch still, dann treten isolirte Contractionen auf, die der Curve den Charakter verstümmelter Periodicität der Pulse verleihen.

Die Pulsfrequenz innerhalb einer Gruppe ist keineswegs constant: sie wächst in der Regel bis etwa zur Mitte derselben und nimmt darauf etwas langsamer wieder ab.

Ganz dieselben Symptome treten hervor, wenn Strophantin, Scillaïn, Convallamarin, also die übrigen Stoffe der Digitalingruppe von aussen her auf das Herz einwirken.

Das Convallamarin z. B. verhält sich im Allgemeinen wie das Digitalin, nur wirkt es etwas stärker. Die Perioden kräftiger Herzcontractionen treten häufiger und klarer hervor bei äusserer Anwendung des Strophantins. Bei Scillaïn wird die Diastole am vollständigsten, und die ausgeworfene Flüssigkeitsmenge in der Systole erreicht ihr Maximum. Solche kleinen Verschiedenheiten vermögen aber nicht das Vergiftungsbild bei äusserer Anwendung dieser Stoffe wesentlich zu ändern.

IV.

Da nach Wybauw bei äusserer Anwendung des Helleboreïns am atropinisirten Herzen der diastolische Stillstand des Ventrikels nicht plötzlich hervortritt, sondern das Herz nach längerer Zeit endlich in Systole still steht, so war es wünschenswerth, die Wirkung des Atropins etwas näher zu untersuchen.

Die nachstehende Figur zeigt die Wirkung der gleichzeitigen Application von Strophantin und von Atropin auf die Aussenfläche des Herzens.

Die Curve I zeigt den normalen Puls eines grossen Esculentenherzens. Das Pulsvolumen betrug 2,5 (als Differenz des Systolen- und Diastolenstandes der äusseren Flüssigkeit, an der Scala abgelesen). Der das Herz umspülenden Nährlösung werden an der durch ↑ bezeichneten Stelle auf 50 ccm 2 mg Strophantin und 1 mg Atropin zugesetzt. Die Curve II zeigt die Pulsveränderungen nach

10 Minuten langer Einwirkung. Nach einer vorübergehenden Beschleunigung des Pulses tritt auch hier die Abnahme der Frequenz und die Vergrösserung des Pulsvolumens ein. Nach 15 Minuten betrug das Pulsvolumen 3,3. Nach 20 Minuten erreichte (Curve III) das Pulsvolumen 3,5, die Pulszahl war bereits stark vermindert. Nach 25 Minuten (Curve III) ist das Pulsvolumen 3,8, die Pulszahl noch weiter gesunken. Die Diastolen werden immer länger, das Pulsvolumen erreicht das Maximum. Es folgen die charakteristischen Gruppen von Herzcontractionen (Curve IV und Curve V) mit allmählich länger werdenden Pausen, bis das Herz endlich in Diastole still steht.

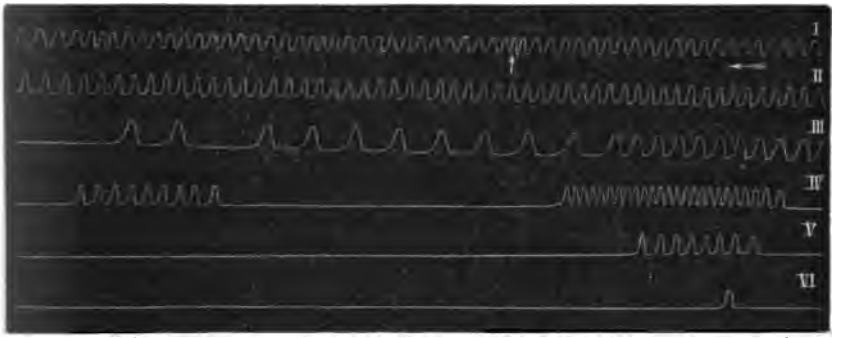


Fig. 4. Esculentenherz. Bei ↑ werden der umspülenden Nährlösung 0,002 g Strophantin und 0,001 g Atropin beigemengt.

Es mag gleich hervorgehoben werden, dass auch die nachträgliche Application von Atropin auf die Aussenfläche des Herzens während des periodischen Stadiums so wie nach dem Aufhören der vereinzelten Pulse keine merkliche Wirkung zeigt, d. h. es wechseln Perioden kräftiger Herzcontractionen mit allmählich immer länger werdenden Pausen ab, und endlich steht der Ventrikel still.

Somit scheint mir folgender Schluss gerechtfertigt: Die Erscheinungen, welche sich nach der Application der verschiedenen Stoffe der Digitalingruppe auf die Aussenfläche des Herzens zeigen, sind nicht von einer Hemmungswirkung abhängig.

V.

Nach Feststellung der eben dargelegten Thatsachen schien es von Interesse, zu untersuchen, wie sich das Herz verhalten werde, wenn es gleichzeitig von aussen und von innen vergiftet wird.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können in folgenden Sätzen zusammengefasst werden.

1. Wird das Herz von aussen her durch Strophantin oder Digi-

talin vergiftet, so nimmt es bei der darauf erfolgenden Application des Giftes von innen allmählich eine systolische Stellung an. Das Pulsvolumen, welches durch die äussere Einwirkung vergrössert wurde, nimmt ab, statt der Verlangsamung tritt eine Beschleunigung der Pulse ein. Im weiteren Verlauf der Vergiftung tritt die Peristaltik hervor, die Pulszahl vermindert sich, die Grösse der Herzarbeit sinkt bald auf Null und das Herz steht in Systole still.

2. Ein von innen her durch Strophantin oder Digitalin vergiftetes Herz nimmt bei der Application dieser Gifte auf die Aussenfläche in den meisten Fällen ebenfalls eine systolische Stellung an. Ist aber die endocardiale Wirkung noch nicht ganz ausgesprochen, so gelingt es manchmal, eine Zunahme des Pulsvolumens und eine gleichzeitige Verminderung der Pulszahl zu beobachten.

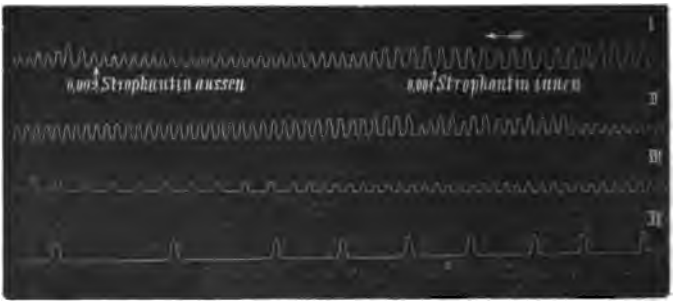


Fig. 5. Gleichzeitige innere und äussere Wirkung des Strophantins.

Die Curve I der Figur V stellt die Herzschläge eines kleinen, aber kräftigen Esculentenherzens dar. Der durchspülenden Flüssigkeit (50 ccm) wird 1 mg Strophantin zugesetzt. Das Pulsvolumen vermindert sich sehr rasch; die Distole wird unvollständig. Es werden jetzt der umspülenden Flüssigkeit 2 mg Strophantin zugesetzt. Das Pulsvolumen nimmt allmählich zu, und die Grösse der Herzarbeit steigt (Curve II). Nach 10 Minuten (Curve III) wird das Pulsvolumen wieder kleiner und die Diastole wieder unvollständig. Das Herz nimmt allmählich eine halbsystolische Stellung an und steht dann still. Es folgt eine längere (3 Minuten) Pause, dann zeigen sich vereinzelte grosse Pulse, welche durch grössere Intervalle voneinander getrennt sind (Curve IV); endlich bleibt der Ventrikel in halber Systole still stehen.

VI.

Im Anschluss an die eben beschriebenen Befunde erschien es von Interesse, die Wirkung verschiedener Temperaturen auf die Innen- beziehungsweise Aussenfläche des Herzens zu untersuchen.

Man hat eine gewisse Schwierigkeit zu überwinden, wenn man die Temperatur nur an der Innen- beziehungsweise Aussenfläche des Herzens zu erhöhen wünscht. Doch gelingt es, für eine gewisse Zeit beträchtliche Temperaturunterschiede zu erreichen.

Wird die Temperatur an der Aussenfläche des Herzens erhöht, so vermindert sich das Pulsvolumen zuerst, um dann mit erheblicher Zunahme der Pulszahl wieder zu steigen. Im weiteren Verlaufe des Versuches nimmt das Pulsvolumen stetig zu, während die Diastolen immer länger werden. Später vermindert sich die Energie der Systolen stark. In diesem Stadium genügt es (wie das bei der Digitalinvergiftung geschieht), den Druck, unter welchem das Herz sich befindet, ganz wenig zu erhöhen, um das Pulsvolumen stark zu vermindern. Endlich werden die Systolen immer schwächer und unvollständiger und der Ventrikel nimmt eine diastolische Stellung an. Doch giebt es auch Fälle, wo die Systolen bis zu Ende sehr stark bleiben, nur tritt die periodische Herzthätigkeit hervor, die Pausen zwischen den Herzcontractionen werden bis zum definitiven Stillstand immer länger, wie bei der Digitalinvergiftung. In anderen Fällen ruft die Erhöhung der Temperatur an der Aussenfläche des Herzens sehr rasch die Ermüdung des Herzmuskels hervor.

Wirkt die erhöhte Temperatur nur auf die Innenfläche des Herzens ein, so tritt eine Beschleunigung der Pulszahl ein und das Herz arbeitet stundenlang regelmässig. Nur ganz allmählich werden die Systolen unvollständig, das Herz ermüdet und endlich bleibt es in einer halbsystolischen Stellung stehen.

Das von aussen erwärmte Herz geräth durch die Stoffe aus der Digitalisgruppe bei innerer Anwendung in systolischen Stillstand; wenn die erhöhte Temperatur auf die Innenfläche des Herzens wirkt und gleichzeitig das Herz von aussen her vergiftet wird, so tritt umgekehrt diastolischer Herzstillstand, also die reine Wirkung des Giftes von der Aussenfläche her ein.

VII.

Wir können die Ergebnisse der Untersuchung in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe ist bei endocardialer Application eine andere wie bei exocardialer.

2. Die Wirkung, welche diese Stoffe bei äusserer Application auf das Herz darbieten, ist keine Hemmungswirkung. Die Erscheinungen sprechen für gewisse Unterschiede in der Anordnung der inneren und äusseren Muskelfasern des Herzens, über die weiteren Untersuchungen Aufschluss geben werden.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Die chemische Constitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung.

Von

E. Vahlen,

Privatdocent und Assistent des Institutes.

Die Betrachtung der mannigfachen Veränderungen, welche das Morphin im thierischen Organismus hervorbringt, muss mit dem Versuch beginnen, ihre Abhängigkeit von einander zu ermitteln und aufzuklären. Gelingt es dann auf diesem Wege, sämmtliche Symptome auf die Störung einer oder einiger weniger Functionen zurückzuführen, von welcher ausgehend man alle Wirkungen als eine geschlossene Kette consecutiv bedingter Zustände ableiten kann, so hat man eine physiologische Theorie der Morphinwirkung. Eine solche rechnet mit dem Morphin als wirksame Einheit, die als ungetheiltes Ganze in Action tritt. Allein schon die Grösse des Morphinmolecüles, dessen empirische Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3$ ist, legt die Vermuthung nahe, dass nicht alle Atome, aus denen es zusammengesetzt ist, auch an seiner physiologischen Wirkung theilnehmen. Daher ist das Bestreben, in dem Morphinmolecül eine gewisse Gruppe von Atomen aufzufinden, deren Anwesenheit seine physiologische Wirkung auf den thierischen Organismus begründet, sehr verständlich. Der Nachweis dieses physiologisch interessanten Kernes bildet den Gegenstand dieser Abhandlung. Sie liefert also einen Beitrag zu dem schwierigen Problem, welches die Frage nach dem Zusammenhang zwischen physiologischer Wirkung und chemischer Constitution darstellt.

Studien dieser Art bewegen sich auf einem sehr schwankenden Boden. Nirgends giebt es allgemein gültige Thatsachen, die hier als Wegweiser dienen könnten. Selbst Schlussfolgerungen, die aus naheliegenden Analogieen noch so einleuchtend scheinen mögen, werden durch den nächsten Versuch widerlegt. Gleichwohl sind schon

manche schöne Ergebnisse in diesem Gebiete zu Tage gefördert worden. Das bequemere und daher häufiger angewandte Verfahren für Untersuchungen dieser Gattung besteht darin, dass man von einem bestimmten Molecül, mit bekannter physiologischer Wirkung, ausgeht und nun feststellt, wie diese durch Einführung gewisser chemischer Gruppen verändert wird. Man kann so eventuell denselben Atomencomplex durch seinen Eintritt in ähnlich wirkende Molecüle eine gleiche Modification ihrer Wirkung hervorbringen sehen. Führt man z. B. Methyl in die Molecüle der Krampfgifte Strychnin, Brucin und Thebain ein, so rufen sie statt Convulsionen eine Lähmung der motorischen Nervenenden hervor.[1]) Schwieriger ist es festzustellen, welchem Componenten eines complicirt gebauten Molecüls bestimmte Wirkungen desselben zukommen. Denn selten wird es gelingen, durch Zertrümmerung des grossen Molecüls ein Bruchstück aufzufinden, das dieselbe oder wenigstens eine ähnliche Wirkung als die Muttersubstanz zeigt, und daher mit grosser Wahrscheinlichkeit als der Träger dieser Wirkung zu bezeichnen ist. Vielmehr gelangt man meistens erst durch weite Umwege zu einer Vermuthung über diesen physiologisch wirksamen Kern. Substanzen, welche in ihren chemischen Eigenschaften bestimmte Analogieen darbieten, betrachtet man als Glieder einer Familie, wie z. B. die früher sogenannten Xanthinbasen, deren gemeinsamer Stammvater in einem von E. Fischer[2]) als Purin bezeichneten Atomcomplex vermuthet wurde. Nun hätte nichts mehr im Wege gestanden, diesem Purin auch manche eigenthümliche Einwirkungen zuzuschreiben, welche einige jener Xanthinbasen, namentlich das Coffein und Theobromin auf den thierischen Organismus ausüben. Aber einen sicheren Beweis für diese (übrigens vorher nie ausgesprochene) Annahme zu erbringen, durfte man erst hoffen, nachdem man dieses Purin selbst darstellen und seine Wirkungen mit denen seiner verschiedenen Derivate vergleichen konnte. Aber diese Darstellung des Purins sollte, und zwar wiederum E. Fischer[3]), erst 15 Jahre nach seiner ersten Wahrnehmung gelingen. Dann bewies auch Schmiedeberg[4]) durch Thierversuche, dass gewisse physiologische Effecte des Coffeins, Theobromins und verwandter Verbindungen schon im Besitz ihres Stammvaters, des Purins, sich befinden.

---

1) Brown and Fraser, Transactions of Roy. Soc. of Edinbourgh. Vol. XXV (1869).

2) E. Fischer, B. d. deutsch. chem. Gesellschaft. 17. I. 329 (1884).

3) E. Fischer, Ibid. 31. III. 2550 (1898).

4) Schmiedeberg, Ibid. 34. II. 2550 (1901).

Bevor ich zu meinen eigenen Untersuchungen übergehe, ist es unumgänglich nothwendig, gewisse Ergebnisse der chemischen Forschung, bezüglich der Constitution des Morphins vorauszuschicken. Was den Aufbau des Morphiummolecüles $C_{17}H_{19}NO_3$ betrifft, so waren zuerst die Bindungsweisen des Stickstoffes und der 3 Sauerstoffatome ermittelt worden. Durch die Fähigkeit, Alkyljodide zu addiren und aus den so entstandenen Producten leicht Ammoniumbasen hervorgehen zu lassen, ist das Morphin als eine tertiäre Base charakterisirt. Da 2 Wasserstoffatome durch Säureradicale ersetzt werden können, befinden sich 2 Sauerstoffatome als Hydroxyle, das dritte in irgend einer anderen Weise gebunden.

Für unsere vorliegende Untersuchung von besonderem Interesse ist die Entdeckung Vongerichten's[1]), dass Morphin beim Erhitzen mit Zinkstaub mehrere Procente Phenanthren liefert. Die darauf gegründete Vermuthung, dass im Morphinmolecül ein Phenanthrenkern enthalten wäre, trotzdem bei jener tiefgreifenden Zersetzung eine secundäre Bildung dieses Kohlenwasserstoffes nicht ausgeschlossen war, wurde durch weitere Arbeiten Vongerichten's und Knorr's bestätigt. Ersterem gelang es, durch glatter verlaufende Reactionen aus Morphinderivaten stickstofffreie Producte zu gewinnen, die sich als Phenanthrenderivate documentirten. Als Ausgangspunkt diente ihm die von Grimaux[2]) gemachte Entdeckung gewisser Basen, welche sich von dem Codein, das von demselben französischen Forscher als Methylmorphin erkannt worden war[3]), ableiteten. Grimaux fand nämlich ferner, dass Codein (ebenso wie Morphin) sich mit Alkyljodiden zu Verbindungen vereinigt, aus denen durch Abspaltung des Jodes mittelst feuchten Silberoxyds Ammoniumbasen entstehen. So geht aus Codeinjodmethylat die Ammoniumbase hervor:

$$\begin{matrix}HO\\CH_3O\end{matrix}\!>\!C_{16}H_{14}ON\!<\!\begin{matrix}CH_3OH\\CH_3\end{matrix}$$

Diese verwandelt sich schon beim Eindampfen ihrer wässrigen Lösung, noch leichter durch Kochen mit Kalilauge unter Wasserabspaltung in eine neue Base, das sogenannte Methylmorphimethin (= Methylcodein) $\begin{matrix}HO\\CH_3O\end{matrix}\!>\!C_{16}H_{13}ON\!<\!\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$

Dieses Methylmorphimethin (nebst homologen Basen) kann durch abermalige Addition von Alkyljodid und darauffolgende Entjodung

1) Vongerichten, Annal. Chem. 210. 396 (1881).

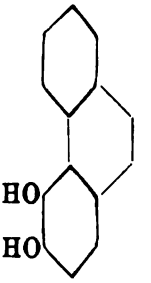
2) Grimaux, Compt. rend. 93. 591 (1882) und Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft. 14. II. 2693 Ref. (1881).

3) Compt. rend. 92. 1140 (1881).

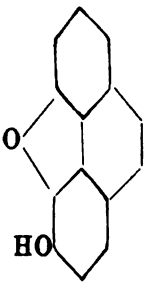
mit Silberoxyd in eine neue Ammoniumbase verwandelt werden. Aus dieser letzteren (resp. ihr homologer) erhielten nun Schrötter und Vongerichten[1]) schon durch Erhitzen auf dem Wasserbade einen stickstofffreien Körper von der empirischen Zusammensetzung $C_{15}H_{10}O_2$, welcher mit Zinkstaub destillirt reichliche Quantitäten von Phenanthren gab und sich in weiteren Untersuchungen Vongerichten's als Methylderivat einer, von demselben Autor auch rein dargestellten und Morphenol[2]) genannten Verbindung $C_{14}H_8O_2$ erwies. Durch Addition von 2 Wasserstoffatomen entsteht aus dem Morphenol der von Vongerichten als Morphol bezeichnete Körper $C_{14}H_{10}O_2$. Das Morphol lag stickstofffreien Spaltungsproducten zu Grunde, die durch Spaltung des Methylmorphimethins, sowie von Methylhydroxyden des Codeins und Morphins sowohl mit Essigsäureanhydrid (O. Fischer und Vongerichten[3]) als mit Salzsäure (L. Knorr[4]) entstanden. So war z. B. das Spaltungsproduct des Methylmorphimethins: $C_{14}H_9O_2.CH_3$ = Methylmorphol. Aus diesen Spaltungsproducten wurde von O. Fischer und Vongerichten[5]) das Morphol auch als solches dargestellt. Zahlreiche Untersuchungen Vongerichten's[6]) über Morphol und Morphenol, welch letzteres er jüngst[7]) mit 70 Proc. der theoretischen Ausbeute durch Einwirkung von alkoholischem Kalihydrat auf Methylmorphimethinjodmethylat bei 160° darstellte, bestätigten die schon anfänglich geäusserte Anschauung, dass beide Körper vom Phenanthren abzuleiten seien. Denn beide verwandeln sich beim Erhitzen mit Zinkstaub glatt in Phenanthren; Morphol geht aus Morphenol bei Einwirkung von metallischem Natrium durch Wasserstoffaddition hervor. Beide werden durch Oxydation in Orthochinone übergeführt, welche ein dem Phenanthrenchinon analoges Verhalten zeigen. Da überdies das Morpholchinon durch weitere Oxydation in Phtalsäure verwandelt wird, müssen beide Hydroxyle an ein und demselben Benzolkern sitzen. Auf Grund seiner Untersuchungen theilte Vongerichten[8]) dem Morphol und Morphenol folgende Constitutionsformeln zu:

1) Schrötter u. Vongerichten, Ber. 15. I. 1485 (1882) u. 15. II. 2179 (1882).
2) Vongerichten, Ber. 30. III. 2439 (1897).
3) O. Fischer u. Vongerichten, Ber. 19. I. 794 (1886).
4) Knorr, Ber. 27. I. 1147 (1894).
5) O. Fischer u. Vongerichten, Ber. 19. I. 794 (1886).
6) Vongerichten, Ber. 15. I. 1487 u. II. 2179 (1882); 19. I. 794 (1886); 29. I. 67 (1896); 30. III. 2439 (1897); 31. I. 51 u. III. 2924 u. 3198 (1898); 32. II. 4521 (1899).
7) Vongerichten, Ber. 34. II. 2722 (1901).
8) Vongerichten, Ber. 33. I. 354 (1900).

Morphol =



Morphenol =

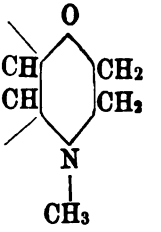


Irgend welche, zumal an das Morphin erinnernde, physiologische Wirkungen des Morphols oder Morphenols oder von Derivaten derselben finden sich nirgends beschrieben.

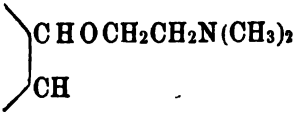
Knorr, der zuerst den Gedanken hatte, dass die dem Morphin eigenthümlichen Wirkungen auf den thierischen Organismus nicht seinem ganzen Molecül, sondern einem bestimmten Theile desselben zukomme, hielt nicht den Phenanthrenring, sondern einen andern Componenten für den Träger derselben. Er hatte gefunden[1]), dass aus dem wiederholt erwähnten Methylmorphimethin neben dem geschilderten Phenanthrenderivat Dimethylamin, aus dem Methylmorphimethinmethylhydroxyd (entstanden durch Addition von Methylmorphimethin und Methyljodid und Entjodung des gebildeten Productes mit feuchtem Silberoxyd) in gleicher Weise Trimethylamin abgespalten werden konnte. Er schloss daraus, dass von den 3 Kohlenstoffatomen, die ausserhalb des Phenanthrenkernes im Morphin anzunehmen waren, eines als Methyl an den Stickstoff des Morphins gebunden, mithin entgegen der bis dahin gültigen Meinung im Morphin kein Pyridinkern enthalten sei. Ueber die Bindung der anderen, ausserhalb des Phenanthrenkerns befindlichen Kohlenstoffatome gab endlich ein stickstoffhaltiges Product Auskunft, welches bei der Spaltung des Methylmorphimethins gewonnen wurde. Es war

1) Knorr, Ber. 22. I. 181 (1889).

dies das β-Oxyaethyldimethylamin [1]) = $(CH_3)_2N—CH_2—CH_2—OH$. Da man nun bei Umwandlung des Codeins (Methylmorphins) in Methylmorphimethin eine Oeffnung des ringförmigen Complexes, der den Morphinstickstoff als Glied enthält, annehmen muss, kam Knorr zu dem Schluss, dass in dem Morphin an den Phenanthrenkern ein Ring von folgender Constitution angegliedert ist:

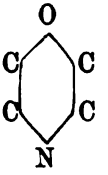


Dieser Ring ist in dem Methylmorphimethin in folgender Weise aufgelöst:

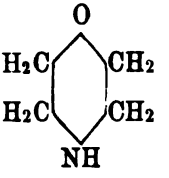


aus welcher Form sich leicht die Abspaltbarkeit von Oxyaethylamin erklärt.

In diesem stickstoffhaltigen Ring nun, der als ein Derivat des Oxazins

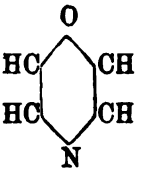


zu betrachten ist, sah Knorr den Träger der physiologischen Wirkung des Morphins. Es gelang ihm in der Folge auch, den hypothetischen Körper



von dem das Morphin abzuleiten war, auch als solchen darzustellen.[2]) Er nannte ihn Morpholin. Dieses Morpholin, welches zu dem einfachsten Oxazin

1) Knorr, Ber. 22. I. 1113 (1889).
2) Knorr, Ber. 22. II. 2081 (1889).



in derselben Beziehung steht, wie das Piperidin zu dem Pyridin, erwies sich als das innere Anhydrid des Dioxyaethylamins von Würtz $HN<\begin{matrix}CH_2.CH_2OH\\CH_2.CH_2OH\end{matrix}$, aus dem es auch in der That durch Erhitzen mit Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 160° gewonnen werden konnte.

Welche Gründe es wohl gewesen sind, die Knorr gerade in dem Morpholinkern den Träger der Morphinwirkung erblicken liessen, lässt sich aus seinen Mittheilungen nicht ersehen. Vermuthlich war aber die Analogie mit vielen stark wirkenden Alkaloiden maassgebend, die vom Pyridin oder Chinolin sich ableitend, einen stickstoffhaltigen Ring enthalten, während andererseits stark wirkende Derivate des Phenanthrens bisher nicht bekannt sind. Als eine gewisse Stütze dieses Analogieschlusses hätte Knorr das negative Verhalten des Methylmorphimethins anführen können. Er fand[1], dass diese Base in mehreren optischen Isomeren existirte, von denen er 2 als α- und β-Methylmorphimethin bezeichnete, rein darstellte und auf ihre physiologische Wirkung prüfen liess. Er theilte darüber mit[2]:

Herr Dr. Heintz hat gefunden, dass diese beiden Basen im Vergleich mit Morphin und Codein nicht besitzen:

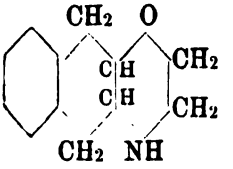
1. deren schmerzlindernde und schlafmachende, 2. deren pupillenverengernde Wirkung.

Dagegen bewirkten sie im Gegensatz zu diesen eine Herabsetzung des Blutdruckes und der Herzthätigkeit. Sie hatten mit Morphin und Codein nur gemein eine lähmende Wirkung auf das Athmungscentrum.

Nun haben wir aber oben gesehen, dass ausser durch eine Methylgruppe, die es mehr besitzt, das Methylmorphimethin vom Codein sich durch Auflösung des Morpholinringes unterscheidet. Das gleichzeitige Verschwinden dieses Ringes, sowie der charakteristischen Wirkung, konnte immerhin so gedeutet werden, das die Wirkung gerade an die Integrität jenes Ringes geknüpft, letzterer also gewisser-

1) Knorr, Ber. 27. I. 1144 (1894).
2) Knorr, Ber. 27. I. 1144 (1894).

maassen der Träger der Wirkung sei. Die Thatsachen haben freilich die Knorr'sche Vermuthung von der Bedeutung des Morpholinringes für die Morphinwirkung nicht bestätigt. Weder von dem Morpholin noch von der Mehrzahl der von ihm dargestellten Derivate[1]) desselben hat er eine morphiumähnliche Wirkung angegeben. Nur das Naphtalanmorpholin[2]) scheint Derivate von solcher Wirkung gegeben zu haben. Diese Base enthält den Tetrahydronaphtalinkern mit dem Morpholinring combinirt. Knorr giebt ihr die Formel:



Von diesem Naphthalanmorpholin sagt er aus: „Es steht im gesammten Verhalten von allen bis jetzt gewonnenen Morpholinbasen dem Morphin und Codein am nächsten. Seine physiologisch sehr wirksamen N-Alkylderivate sind in der Wirkung auf den menschlichen Organismus dem Morphin recht ähnlich.“[3]) Ferner a. a. O.[4]): „dass, wie ihm Prof. Leubuscher mitgetheilt hat, ein von ihm geprüftes Derivat des Naphtalanmorpholins in zahlreichen Fällen bei Menschen subcutan angewandt, regelmässig Schlaf hervorrief.“ Da bisher über die Art des angewandten Derivates nichts mitgetheilt ist, kann die nächstliegende Vermuthung, dass wohl der mir unbekannte Component des Präparates die Ursache der hypnotischen Wirkung gewesen sein möchte, nicht weiter discutirt werden. Ganz gewiss aber darf diese nicht dem Morpholin zugeschrieben werden, nachdem weder dies selbst noch seine übrigen Derivate eine morphinähnliche Wirkung aufzuweisen hatten. Ueberdies wäre noch durch Versuche zu zeigen, ob jenes Naphtalinmorpholinderivat selbst analoge Erscheinungen wie das Morphium hervorrufen kann. Eine hypnotische Wirkung allein bringt noch keinen Beweis dafür. So ist z. B. die hypnotische Wirkung des Chloralhydrates anders geartet als die des Morphins. Durch letzteres sehen wir von der schlafmachenden Wirkung eine erhebliche Herabsetzung der Sensibilität eintreten. Und diese Fähigkeit des Morphins und seiner Derivate, das Sensorium abzustumpfen, ohne Schlaf herbeizuführen, wird ja auch therapeutisch am häufigsten verwerthet.

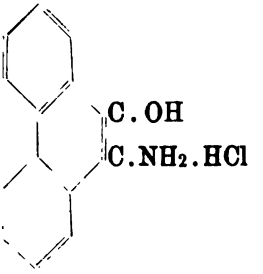
1) Knorr, Ber. 22. 2081 (1889).

2) Knorr, Ann. Chem. 301. 1 (1898) u. 307, 171, 187 (1899); 32. I. 732, 736 u. 742 (1899).

3) Knorr, Ber. 32. 742 (1899). 4) Knorr, Annal. Chem. 307. 171 (1899).

Ferner aber betrachten wir das Morphin in physiologischer Hinsicht durch seine Fähigkeit charakterisirt, im Gefolge der hypnotischen Wirkung krampfhafte Zustände herbeizuführen, die zwar bei Anwendung des Morphins selbst nur bei Kaltblütern regelmässig zu beobachten sind. Dagegen werden solche von dem therapeutisch wichtigsten Derivat des Morphins, nämlich dem Codein, auch an Warmblütern hervorgebracht und beherrschen hier den durch dieses Alkaloid hervorgebrachten Symptomencomplex derart, dass gerade sie seiner Anwendung zu ähnlichen therapeutischen Indicationen, welche für das Morphin gelten, Anfangs grossen Widerspruch in den Weg stellten.

Ich bin von der Vermuthung ausgegangen, dass der Träger der Wirkung des Morphins der in ihm enthaltene Phenanthrenkern sei. Zugleich aber meinte ich, dass nach einer naheliegenden, aber freilich auch nicht weiter streng begründbaren Analogie mit den andern Alkaloiden, der Stickstoff an der Wirkung betheiligt sein möchte. Ich war daher bestrebt, ein stickstoffhaltiges Phenanthrenderivat aufzufinden, welches morphiumähnliche Wirkung besässe. Es ist mir dies endlich im Verlaufe einer mehrere Jahre ausfüllenden Untersuchung geglückt, bei der chemische Synthese und physiologisches Experiment unausgesetzt einander die Hand reichten. Ich konnte ein schön krystallisirendes Product von der empirischen Zusammensetzung $C_{14}H_{11}ON.HCl$ darstellen, das seiner Entstehung nach die Constitution hat:

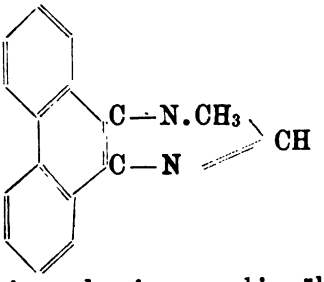


Diese Substanz ist das salzsaure Salz eines Oxamidophenanthrens, welches in freiem Zustande zu isolieren in Folge seiner leichten Zersetzlichkeit bisher nicht gelungen ist. Ich bezeichne dieses Oxamidophenanthren, da sich von ihm Substanzen mit morphiumähnlicher Wirkung ableiten, als Morphigenin. Das Morphigeninchlorid ist in allen für unsere Zwecke in Betracht kommenden Medien unlöslich und wird überdies von Wasser und noch leichter von alkalischen Lösungen zersetzt. Es ist daher für den Thierversuch untauglich. Dagegen konnten hierfür brauchbare Derivate des Morphigeninchlorids hergestellt werden, die mehr oder weniger deutlich morphiumähnliche

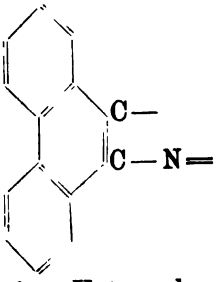
Wirkungen zeigten. Von diesen wurde bisher jedoch nur ein einziges in chemisch reinem Zustande isolirt. Gleichwohl können auch die übrigen als Beweismittel für die Anschauung gelten, dass der Träger der Morphinwirkung ein mit Stickstoff verbundener Phenanthrenring ist; denn wenn mehrere chemische Verbindungen b, c, d u. s. w., welche in physiologischer Hinsicht im Grossen und Ganzen dieselben Erscheinungen hervorrufen, von einem und demselben Kerne a sich ableiten, so ist man wohl berechtigt, diesen als den Urheber ihres übereinstimmenden physiologischen Verhaltens zu betrachten.

Das oben erwähnte, leicht in absoluter Reinheit zu gewinnende Derivat des Morphigeninchlorids ist eine schön krystallisirende Base, welche wasserlösliche Salze bildet. Diese von mir **Epiosin** (von ἐπιος, mildernd, besänftigend) genannte Substanz kann wegen ihrer morphiumähnlichen Wirkung, welche mit keiner gefährlichen Begleiterscheinung complicirt ist, auch für den ärztlichen Gebrauch anempfohlen werden.[1])

Das Epiosin hat die empirische Zusammensetzung $C_{16}H_{12}N_2$ und die Constitution:



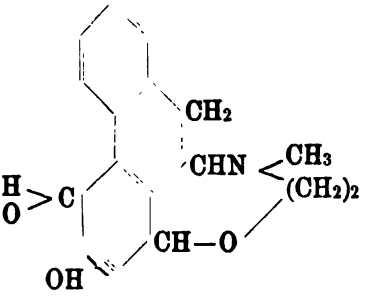
Das Morphigenin und seine morphiumähnlich wirkenden Derivate enthalten die Gruppe:



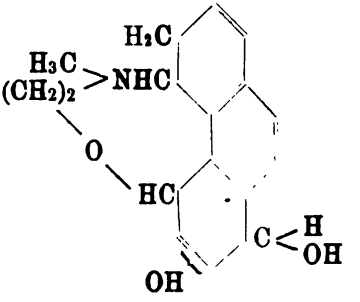
Ich schliesse nun aus meinen Untersuchungen, dass dieses System der Träger ihrer physiologischen Wirkungen ist. Die Uebertragung

1) Dieses Epiosin wird von der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering), Berlin, dargestellt und in den Handel gebracht werden.

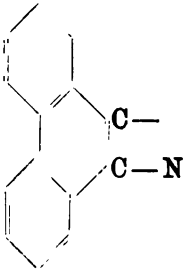
dieser Anschauung auf das Morphin selbst setzt voraus, dass dieses System in dem Molecül desselben enthalten ist. Dies ist in der That mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit der Fall, wie folgende Formel zeigt, welche Knorr[1]), gestützt auf oben auseinandergesetzte und weitere Thatsachen und Speculationen, dem Morphin zugesprochen hat:



Er betrachtet zwar durch die Thatsachen ebenso begründet die Formel:



Vongerichten[2]) und Pschorr und Sumuleanu[3]) halten sogar die zweite für die wahrscheinlichere. Allein die chemischen Experimente der Autoren lassen eine endgültige Entscheidung für die eine oder die andere nicht zu. Meine physiologischen Versuche, welche die Annahme eines Systemes von der Constitution



1) Knorr, Ber. 32. I. 748 (1899), cf. auch Vongerichten, Ber. 33. I. 356 (1900), Anmerkung. 2) Vongerichten, Ber. 33. I. 356 (1900).
3) Pschorr u. Sumuleanu, Ber. 33. II. 1811 (1900).

(vgl. vorhergeh. Seite) in dem Morphiummolecül rechtfertigen können, sprechen für die erste Knorr'sche Formel. Jedenfalls aber wird jener auf Thierexperimente gegründeten Anschauung durch die Ergebnisse der chemischen Forschung nicht widersprochen.

Morphigenin und wirksame Derivate.

Als Ausgangsmaterial diente das Phenanthrenchinonhydrazon von Zincke[1]). Man erhält dasselbe sehr leicht, und in einer Ausbeute von 80 Proc. der Theorie, wenn man Phenanthrenchinon und Phenylhydrazinchlorhydrat in äquimolecularen Mengen in heisser alkoholischer Lösung aufeinander einwirken lässt. Es scheidet sich dann in prachtvollen rothen Nadeln ab.

Aus dem Phenanthrenchinonhydrazon wurde in folgender Weise das salzsaure Morphigenin dargestellt: 5 g Phenanthrenchinonhydrazon wurden in 200 ccm Eisessig in der Siedehitze gelöst. Zu der dunkelrothen Lösung wurden hinzugefügt 40 ccm einer heissen Zinnchlorürlösung, welche durch Auflösen von je 10 g Zinnchlorür in 30 ccm 38 procentiger Salzsäure dargestellt war. Die Reaction begann sofort, wie man an der langsamen Entfärbung der ursprünglich dunkelrothen Lösung erkennen konnte. Die Erhitzung wurde kurze Zeit fortgesetzt, bis die Entfärbung vollkommen war und farblose Krystalle sich auszuscheiden begannen. Beim Abkühlen erstarrte die gesammte Lösung zu einem Haufenwerk zarter, farbloser Nadeln. Dieselben wurden abfiltrirt, mit Eisessig bis zum Verschwinden der Zinnreaction ausgewaschen, und dann der Eisessig durch Waschen mit Chloroform entfernt. Darauf wurde die Substanz auf dem Wasserbade getrocknet. Sie stellte eine wollige, sehr voluminöse Krystallmasse dar. In vollkommen trockenem Zustande kann das Morphigeninchlorid lange ohne Veränderung aufbewahrt werden. Enthält es aber noch Spuren von Essigsäure oder Feuchtigkeit, so färbt es sich allmählich roth oder grün. Von Wasser wird es in der Kälte nicht, wohl aber beim Erhitzen gelöst, aber in beiden Fällen, besonders rasch in letzterem, unter Abscheidung von bräunlichen Krystallen zersetzt. In Alkohol löst es sich und wird daraus durch Aether in Nadeln gefällt. Ebenso löst es sich in grosser Menge heissen Eisessigs und in concentrirter Salzsäure, und scheidet sich beim Erkalten wieder aus. Durch Hinzufügen von Wasser zu einer solchen Lösung tritt ebenfalls Zersetzung unter Bildung bräunlicher Krystalle

---

1) Zincke, Ber. 12. 1641 (1879).

ein. Von verdünnten organischen wie mineralischen Säuren wird das Morphigeninchlorid ebenso wie durch Wasser zersetzt.

Concentrirte Schwefelsäure löst das Morphigeninchlorid unter Entwicklung von Salzsäure und schwefliger Säure auf. Es bildet sich eine schmutzig violett gefärbte Lösung, die bei längerem Stehen, falls man nicht zu viel Säure angewandt hat, zu einer seifigen Krystallmasse erstarrt. Auch durch Zusetzen von Aether zu der schwefelsauren Lösung werden Krystalle erhalten, die entweder farblos oder schwach rosa gefärbt sind. Dieses Product erleidet selbst im Vacuum über Schwefelsäure und vor Licht geschützt, eine fortschreitende Zersetzung, die sich durch allmähliche Veränderung der Farbe auf das Deutlichste documentirt, indem schliesslich die ursprünglich farblose und in Wasser unlösliche Substanz dunkelviolett und in Wasser ausserordentlich löslich wird. Es gelang dementsprechend nicht, ein zu einer Analyse geeignetes Präparat zu gewinnen. Ich bin aber in der Folge auf die Einwirkung concentrirter Schwefelsäure auf das Morphigeninchlorid zurückgekommen in der Hoffnung, wasserlösliche Sulfosäuren von morphinähnlicher Wirkung zu erhalten.

Werden die beschriebenen Krystalle von Morphigeninchlorid im Capillarröhrchen erhitzt, so zeigen sie bei etwa 180° eine röthliche Farbe, welche bei steigender Temperatur an Intensität zunimmt, können aber bis 290° erhitzt werden, ohne zu schmelzen.

Die Analysen des mit Chloroform gewaschenen, erst auf dem Wasserbad und dann im Schwefelsäureexsiccator getrockneten Morphigeninchlorides ergaben folgende Zahlen:

1. 0,1950 Substanz gaben 0,4884 CO_2 und 0,0842 H_2O = 68,31 % C und 4,80 % H.
2. 0,2436 Substanz gaben 0,6091 CO_2 und 0,1121 H_2O = 68,20 % C und 5,11 % H.

Zwei Stickstoffbestimmungen nach der Kjeldahl'schen Methode in der Modification von M. Krüger[1]) (Oxydation mit der berechneten Menge Kaliumbichromat) hatten folgende Ergebnisse:

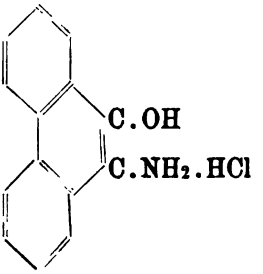
3. 0,5471 Substanz gaben 0,0370 NH_3 = 5,57 % N.
4. 0,5226 Substanz gaben 0,0345 NH_3 = 5,44 % N.
5. Stickstoffbestimmung nach Dumas: 0,1864 Substanz gaben 9,5 ccm feuchten N bei 14,0° und 748 Barometerstand = 5,90 % N.
6. 0,3609 gaben 0,2101 AgCl = 14,40 % Cl.

1) M. Krüger, Ber. 27. 609 (1894).

Die Zusammenstellung der Resultate mit den für die Formel $C_{14}H_{11}ON.HCl$ berechneten Werthen zeigt eine hinreichende Uebereinstimmung:

		C	H	N	Cl
Berechnet		68,43	4,89	5,70	14,46%
Gefunden	1.	68,31	4,80	—	—
	2.	68,20	5,11	—	—
	3.	—	—	5,57	—
	4.	—	—	5,44	—
	5.	—	—	5,90	—
	6.	—	—	—	14,40.

Das Morphigeninchlorid ist das salzsaure Salz eines Oxamidophenanthrens von der Constitution:



Seine Entstehung aus dem Phenanthrenchinonhydrazon durch Reduction entspricht einer Reaction, die, nachdem E. Fischer[1]) durch Behandeln von Glucosazon mit Zinkstaub und Essigsäure in alkoholischer Lösung Isoglucosamin erhalten hatte, von Tafel[2]) in ihrer allgemeinen Brauchbarkeit zur Darstellung von Aminen studirt worden ist. Dieser illustrirte die Reaction in ihrer Anwendung auf Phenylhydrazinverbindungen durch folgende Gleichung:

$R = N_2H.C_6H_5 + 4H = RH - NH_2 + NH_2C_6H_5$ (Anilin).

Demnach war auch bei der Bildung des Morphigenins die gleichzeitige Entstehung von Anilin zu erwarten. Ich verzichtete nun zwar vor der Hand darauf, diese Base rein darzustellen und ihre Intensität durch Analyse zu beweisen. Aber ich konnte ihre Anwesenheit im Reactionsgemisch in folgender Weise ziemlich wahrscheinlich machen. Durch Wasserdampfdestillation eines Theiles des mit Natronlauge alkalisch gemachten Eisessigfiltrates vom Morphigeninchlorid wurde ein Destillat gewonnen, das mit Salzsäure eingedampft einen geringen Rückstand hinterliess. Dieser wurde wie-

1) E. Fischer, Ber. 19. 1920 (1886).
2) Tafel, Ber. 19. 1924 (1886).

derum gelöst, alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destillirt. Das so erhaltene Destillat gab ausser der Isonitrilreaction folgende zwei für das Anilin besonders charakteristische Reactionen:

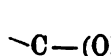
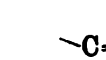
1. Die sogenannte Runge'sche, nämlich Violettfärbung mit Chlorkalklösung; 2. Blaufärbung durch Oxydation mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat.

Entsprechend der oben angeführten Gleichung von Tafel wäre in dem Morphigenin statt der von mir ihm zuertheilten: $\begin{array}{l} \diagdown C.OH \\ \quad \| \\ \diagup C.NH_2 \end{array}$ die Gruppe $\begin{array}{l} \diagdown C=O \\ \quad | \\ \diagup CH.NH_2 \end{array}$ zu vermuthen.

Aber gegen die letztere scheint mir die Leichtigkeit zu sprechen, mit der das Morphigenin in Phenanthrenchinon übergeht. Es geschieht dies durch Einwirkung kohlensaurer wie ätzender Alkalien sowohl in der Kälte, als auch in der Wärme. Zunächst bildet sich dabei eine grüne Mischung oder Lösung, aus der sich allmählich Ammoniak zu entwickeln beginnt. Schliesslich scheiden sich gelbe Krystalle aus, deren äusserer Anschein wie Löslichkeitsverhältnisse mit denen des Phenanthrenchinons übereinstimmen. Die in einem Falle durch Krystallisation aus Aether gereinigten Krystalle schmolzen bei 197°. Phenanthrenchinon hat den Schmelzpunkt 202°. Nun dürfte die Verwandlung des Complexes: $\begin{array}{l} \diagdown C=O \\ \quad | \\ \diagup CH-NH_2 \end{array}$ durch Alkali in $\begin{array}{l} \diagdown C=O \\ \quad | \\ \diagup C=O \end{array}$ schwerer verständlich sein als die entsprechende Veränderung der Gruppe $\begin{array}{l} \diagdown C.OH \\ \quad \| \\ \diagup C.NH_2 \end{array}$. Diese könnte nämlich durch Einwirkung des Alkalis oxydirt und in den Complex: $\begin{array}{l} \diagdown C=O \\ \quad | \\ \diagup C=NH \end{array}$ verwandelt werden, der in dem Phenanthrenchinonimid von Anschütz und Schultz[1]) enthalten ist. Von diesem Phenanthrenchinonimid ist es aber bekannt, dass es sehr leicht schon durch Wasser unter Bildung von Phenanthrenchinon gespalten wird.

Aber der entscheidende Beweis dafür, dass in meinem Morphi-

1) Anschütz und Schultz, Liebig's Annal. 196. 51 und Ber. 10. 21 (1877).

genin der Complex:  enthalten ist und nicht  ,
wird durch Reactionen geliefert, welche die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe in ihm darthun. Mit dem Studium der hierfür in Betracht kommenden Derivate des Morphigenins bin ich zur Zeit noch beschäftigt, hoffe aber genaue analytische Daten sowie manche andere chemische Details in einer bald fertig zu stellenden Publication mittheilen zu können.

Wegen der bereits erwähnten leichten Zersetzlichkeit, namentlich bei Einwirkung alkalischer Medien, ist es mir bisher nicht geglückt, das Morphigenin in freiem Zustande darzustellen.

Das Morphigenin ist die Muttersubstanz von Stoffen mit morphiumähnlicher Wirkung. Man konnte durch verschiedene Reactionen Producte aus ihm erhalten, welche morphiumähnliche Wirkung zeigten, aber es war unmöglich, dieselben in reinem Zustand zu gewinnen. Nur in dem bereits erwähnten Epiosin gelang es, einen schön krystallisirenden Körper von dieser Eigenschaft darzustellen. Aber zum Beweise, dass der wirksame Kern des Epiosins bereits im Morphigenin enthalten ist, ist es nothwendig zu zeigen, dass auch andere Derivate des letzteren eine ähnliche Wirkung hatten, wenn sie auch nicht chemisch individualisirt werden konnten. Aus der grossen Reihe in dieser Richtung angestellter Versuche mag es genügen, 2 Gruppen etwas genauer zu besprechen. Es sind diejenigen, bei welchen ich die Hoffnung aufgegeben habe, noch zu wohl charakterisirbaren Verbindungen zu gelangen. Dagegen mögen andere, welche mich wahrscheinlich noch zu leicht isolirbaren Stoffen führen werden, in einer weiteren Abhandlung beschrieben werden.

A. Producte mit morphiumähnlicher Wirkung, welche durch Einwirkung von Chlorzink auf Morphigeninchlorid entstanden sind.

Ich hoffte, aus dem Morphigenin durch Einwirkung wasserentziehender Mittel eine beständigere und wirksame Substanz zu erhalten. Nachdem in verschiedener Weise herumgeprobt worden war, blieb ich beim Chlorzink stehen.

Es wurden 1 Theil Morphigenin und 2 Theile Chlorzink in 35 Theilen Eisessig gelöst und mehrere Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reactionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, wobei ein Niederschlag entstand. Aus dem Filtrat davon wurde nach Neutralisation mit der berechneten Menge Baryumcarbonat das Zink mit

Schwefelwasserstoff und im Filtrat von Schwefelzink der Baryt mit der berechneten Menge Schwefelsäure entfernt. Der Rückstand der nunmehr eingedampften Lösung bestand aus organischer Substanz und Ammoniaksalzen. Er betrug, je nach der Dauer der Erhitzung, 20—30 Proc. des angewandten Morphigenins.

Aus diesem Gemisch von Ammoniumsalzen und organischer Substanz, welche ebenso wie jene, wenn auch in geringerem Grade, in starkem Alkohol schwer löslich war, gelang es nicht, eine wirksame Verbindung in reinem Zustand zu isoliren. Es wurde daher auf ihre weitere Untersuchung verzichtet. Doch wurde ihre Anwesenheit in einer Reihe von Thierversuchen erkannt, welche mit wässrigen Lösungen des Rückstandes, der beim Verdunsten einer durch Extraction jenes Gemenges mit starkem Alkohol dargestellten Lösung zurückblieb, ausgeführt wurden.

Nr. I. Rana esculenta. 1 % ige wässerige Lösung.

11 h. 15 m. 1 ccm in den Rückenlymphsack.

11 h. 25 m. Der vorher lebhafte Frosch ist träge, hat die Augen geschlossen, entschliesst sich nur langsam wegzuspringen. Lässt sich auf den Rücken legen und bleibt liegen.

11 h. 30 m. Noch 1 ccm.

11 h. 35 m. Man kann ihn mit dem Rücken auf den platten Knopf einer Glasplatte legen. Er bleibt ruhig liegen.

Dem auf dem Rücken liegenden Frosch kann man die Beine ausstrecken und mit der Spitze einer Nadel an den verschiedensten Stellen berühren, ohne dass er sie wieder an den Leib zieht. Katzenbuckelreflex sehr stark. Hält man den Frosch so, dass die Beine vertical herabhängen, so sieht man bei jeder Berührung derselben krampfhafte Streckung eintreten. Athmung sehr verlangsamt.

12 h. 45 m. Die oben beschriebenen Symptome verstärken sich.

1 h. wird der Versuch abgebrochen.

Nr. II. Grosse kräftige, sehr lebhafte Rana esculenta. Dieselbe Lösung.

3 h. 45 m. 2 ccm in den Rückenlymphsack.

3 h. 55 m. Macht keine Fluchtversuche mehr, sitzt mit geschlossenen Augen da. Man kann sie vorsichtig auf den Rücken legen. Sie bleibt aber nur kurze Zeit liegen. Vermehrte Schleimsecretion.

4 h. 10 m. Noch 2 ccm.

5 h. 10 m. Man kann das Thier auf den Rücken legen. Es bleibt längere Zeit liegen. Krampfhafte Streckung der Beine bei leisem Berühren derselben.

5 h. 20 m. Versuch abgebrochen.

Nr. III. Kaninchen von 1240 g. 0,5 Substanz in 40 ccm Wasser gelöst (1,2 %).

11 h. 00 m. 4 ccm subcutan
11 h. 15 m. 4 " "
11 h. 30 m. 8 " "
} 0,192 Substanz.

Das Thier ist weniger schreckhaft als zuvor und zeigt sich stupider.

12 h. 00 m. 8 ccm } = 0,192
12 h. 10 m. 8 „ }
12 h. 15 m. 2 „ = 0,024

Summa 0,408

Eine deutliche Wirkung wurde nicht beobachtet. Nachmittags wurde an demselben Thier ein Versuch mit Morphin. hydrochlor. angestellt.

3 h. 45 m. 0,15 g subcutan.

4 h. 5 m. Somnolenz. Reflexe herabgesetzt.

4 h. 20 m. noch 0,16 g. Im Ganzen also 0,32 g. Cornealreflex sehr herabgesetzt. Man kann das Thier heftig in den Schwanz kneifen, ohne eine Reaction seinerseits. Athmung erheblich verlangsamt.

4 h. 30 m. Man kann das Thier auf den Rücken legen, es bleibt eine Weile liegen, ohne sich umzudrehen. Ein eigentlicher Schlaf tritt nicht ein. Der Stupor dauert etwa bis 6 Uhr.

Nr. IV. Es wird dasselbe Kaninchen wie zu Nr. III benutzt. 0,65 g Substanz in 6 ccm Wasser gelöst, also 10 procentige Lösung.

Das Thier ist vor dem Versuch sehr lebhaft und läuft sofort, wenn man den Käfig öffnet, scheu aus einer Ecke in die andere.

11 h. 30 m. 2 ccm subcutan. Das Thier scheint zunächst etwas aufgeregt. Athmung ist beschleunigt.

11 h. 40 m. Das Thier ist etwas stupider. Man muss es schon heftig in den Schwanz kneifen, ehe es fortläuft. Cornealreflex herabgesetzt.

11 h. 45 m. Noch 2 ccm.

12 h. Noch 2 ccm. Im Ganzen also hat es 0,6 bekommen. Nach einiger Zeit wird die Schläfrigkeit des Thieres offenbar. Sie ist aber bedeutend geringer, als neulich nach Morphin.

Die Ohrgefässe scheinen erweitert zu sein, leider waren sie vor dem Versuch nicht besonders beobachtet worden.

Athmungsfrequenz nicht erheblich herabgesetzt (Unterschied von Morphin). Vorsichtig angefasst, lässt es sich auf den Rücken legen, ohne widerstrebende Bewegungen auszuführen. Losgelassen, dreht es sich aber sofort um. Man kann Metallinstrumente mit heftigem Klang aneinander schlagen, ohne dass es Notiz davon nimmt. Ebenso kann man in seiner Nähe in die Hände klatschen, ohne dass es sich darum kümmert.

12 h. 40 m. Man kann das Thier auf den Rücken legen, es bleibt liegen.

12 h. 45 m. Das Thier liegt noch auf dem Rücken. Athmung verlangsamt. Cornealreflex herabgesetzt.

12 h. 53 m. Es erhebt sich wieder, nachdem es wiederholt berührt worden war.

1 h. Versuch wird abgebrochen.

Nr. V. Hund von 4050 g, sehr lebhafter Beller.

10 h. 45 m. 0,3 g Substanz in Wasser gelöst, in 2 Dosen subcutan.

10 h. 55 m. Thier liegt still in einer Ecke.

11 h. 5 m. Es fängt wieder an zu bellen. Im Ganzen verhält es sich ruhiger wie vor dem Versuch.

12 h. 30 m. Versuch abgebrochen.

Nr. VI. Derselbe Hund wie vorher erhält

11 h. 45 m. 0,6 g in 10 %iger Lösung in 2 Portionen subcutan. Nach 10 Minuten liegt er schläfrig in einer Ecke des Käfigs. Er kann die Augen kaum aufhalten. Dieser Zustand dauert eine Stunde.

B. Versuche mit sulfosaurem Morphigenin.

Da Substanzen mit ringförmiger Verkettung der Kohlenstoffatome meist leicht in Sulfosäuren überzuführen sind, deren Alkalisalze in Wasser stets löslich sind, so suchte ich auch aus Morphigenin durch Einwirkung concentrirter Schwefelsäure lösliche Producte von gewünschter Wirkung darzustellen. Uebergiesst man Morphigenin mit soviel reiner concentrirter Schwefelsäure, als eben zur Lösung ausreicht, so tritt Entwicklung von Salzsäure und schwefliger Säure ein. Nach einiger Zeit erstarrt die Mischung zu einer Krystallmasse, aus der die Schwefelsäure mit Aether weggewaschen werden kann. Aber der Rückstand erleidet nicht allein durch Wasser sowie durch Alkalien, sondern schon durch Trocknen selbst im Vacuum eine rasche Zersetzung. Ich versuchte daher durch Variation der angewandten Schwefelsäuremengen und der einwirkenden Temperatur beständigere Verbindungen zu erhalten. Aber zahllose Bemühungen nach dieser Richtung lieferten zwar Reactionsproducte von eigenthümlicher Wirkung, aber in keinem Falle gelang es, die wirksame Substanz in reinem und unveränderlichem Zustande und constanter Wirkung zu isoliren.

Aus der grossen Zahl diesbezüglicher Versuche sei eine Reihe mitgetheilt, in welchen weiter nicht individualisirbare Stoffe entstanden, welche unzweideutige, morphiumähnliche Wirkung aufwiesen.

1. 0,5 g Morphigeninchlorid und 0,3 ccm concentrirte Schwefelsäure wurden erwärmt, bis eine violette Lösung entstand. Beim Abkühlen schied sich eine Krystallmasse aus. Darauf wurde mit Wasser ein grosser Theil der Schwefelsäure weggewaschen, und der Rückstand mit wenig Wasser und Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaction versetzt. Es bildete sich eine schmutzig grüne Lösung. Dieselbe wurde mit Alkohol gefällt und das alkoholische Filtrat eingedampft. Dabei färbte sich die Lösung roth. Da sich gleichzeitig etwas Ammoniak entwickelte, wurden einige Tropfen Salzsäure hinzugefügt. Es hinterblieb schliesslich ein dunkelbrauner Rückstand, der 0,42 g wog. Von diesem wurde eine 1 proc. wässrige Lösung hergestellt. Dieselbe hatte eine schöne rothgelbe Farbe. Sie zeigte folgende physiologische Wirkungen.

Nr. VII. Grosse Rana esculenta, sehr lebhaft.

6 h. 10 m. 1 ccm in den Rückenlymphsack gespritzt.

6 h. 18 m. Da keine Wirkung eingetreten war, noch 1 ccm. Es tritt starke Schleimsecretion auf.

6 h. 30 m. Noch 1 ccm. Darauf starker Katzenbuckelreflex.

6 h. 35 m. Springt nicht mehr weg. Lässt sich leicht greifen. Auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier eine Zeit lang liegen. Die Sensibilität ist stark herabgesetzt, man muss es stark in die Zehen kneifen, ehe es den Fuss anzieht. Athmung sehr verlangsamt. Besonders auffallend sind die äusserst ungeschickten Bewegungen beim Wegspringen.

Nächster Tag 11 Uhr. Frosch ist noch ganz soporös, kann auf den Rücken gelegt werden, bleibt mit geschlossenen Augen liegen.

Dritter Tag 9 Uhr. Das Thier ist todt. Die Beine befinden sich nicht in Streckstellung. Es besteht keine Todtenstarre.

Nr. VIII. Kleinere Rana esculenta, sehr lebhaft.

10 h. 30 m. 1 ccm obiger Lösung in den Rückenlymphsack injicirt.

10 h. 37 m. Das Thier sitzt mit geschlossenen Augen da. Katzenbuckelreflex sehr stark. Es hüpft nicht mehr weg. Sehr starke Schleimsecretion. Zum Springen genöthigt, springt es sehr ungeschickt und ermüdet sehr rasch. Auffallend sind die eigenthümlichen Bewegungen, die es gelegentlich mit den Vorderbeinen ausführt. Es fährt sich mit denselben über den Kopf, wie wenn es etwas wegwischen wollte.

11 h. 10 m. Da das Thier immer noch nicht auf den Rücken gelegt werden kann, erhält es noch einmal 1 ccm.

11 h. 20 m. Man kann es auf den Rücken legen. Es bleibt eine Weile liegen.

1 h. 15 m. Wird auf den Rücken gelegt.

4 h. Liegt noch immer so da. Athmung steht. Das Thier ist völlig reactionslos, nur hier und da gelingt es, durch Kneifen in die Zehen einen tiefen Athemzug oder eine Zuckung hervorzurufen. Es erinnerte mich dieses Verhalten an das sogenannte Krampfathmen [1]), das in Morphiumnarkose befindliche Frösche zeigen.

6 h. Das Thier ist todt. Keine Streckstellung der Glieder. Bei der Section sind Herz und Organe dunkel gefärbt. Das Blut zeigt aber nur die beiden Oxyhämoglobin- und keinen Methämoglobinstreifen. Auch beim Vermischen von Blut mit der zum Thierexperiment angewandten Lösung entsteht kein Methämoglobin.

2. 1 g Morphigeninchlorid wurde mit 0,6 ccm conc. H_2SO_4 (Spec. Gew. 1,835) auf siedendem Wasserbade erwärmt. Etwa 1/2 Stunde. Erst bildete sich eine violette Lösung, dann eine strahlige Krystallmasse. Nun wurde mit Wasser ausgewaschen, der Rückstand mit etwas Wasser angerührt und mit Na_2CO_3 neutralisirt, wobei Grünfärbung eintrat. Dann wurde wieder mit Alkohol gefällt, filtrirt, die schwach alkalische Reaction der Lösung mit Essigsäure abgestumpft und eingedampft. Es schieden sich braune Krystalle

1) Wittkowski, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 7. 247 (1877).

ab. Ihr Gewicht betrug 0,96. Sie waren vollständig in Wasser löslich. In der concentrirten Lösung entstand auf Zusatz von Mineralsäure eine flockige Fällung von vermuthlich freier Sulfosäure, die in mehr Wasser sich löste.

Mit dieser Substanz wurden folgende Thierversuche ausgeführt.

Nr. IX. Hund von 7,5 Kilo.

11 h. 45 m. erhält er 25 ccm einer 1 procentigen wässrigen Lösung subcutan (= 0,25 Substanz).

12 h. 5 m. Der vorher lebhafte, fast fortwährend bellende Hund liegt apathisch auf der Seite. Man kann ihm eine Nadel durch das Ohr stechen, ohne dass er winselt.

Noch 12,5 ccm subcutan (= 0,125 Substanz). Die Wirkung nimmt zu, aber zu einem eigentlichen Schlaf kommt es nicht.

7 h. 10 m. Der Hund befindet sich noch in dem gleichen Zustand. Nächsten Tag ist das Thier wieder im Grossen und Ganzen gesund, doch ist es etwas ruhiger.

Nr. X. Grosse lebhafte Rana esculenta. Dieselbe Lösung wie zu Nr. IX.

4 h. 10 m. 1 ccm (= 0,01 Substanz) in den Rückenlymphsack.

4 h. 15 m. Beginn der Wirkung. Das Thier springt nicht weg. Erhöhte Schleimsecretion. Katzenbuckelreflex vorhanden. Lässt sich auf den Rücken legen und bleibt so kurze Zeit liegen.

4 h. 45 m. Noch 1 ccm (= 0,01 Substanz).

4 h. 50 m. Sitzt mit geschlossenen Augen da. Schleimsecretion noch weiter vermehrt. Athmung verlangsamt.

5 h. 15 m. Noch 2 ccm (= 0,02 Substanz).

5 h. 30 m. Vollkommene Wirkung. Bleibt eine ganze Zeit auf dem Rücken liegen. Athmung mühsam, mitunter secundenlang aussetzend. Nächsten Tag ist das Thier vollständig gesund.

3. Ein anderes Präparat entstand aus dem Morphigeninchlorid, indem dieses mit conc. Schwefelsäure auf freiem Feuer so lange erhitzt wurde, bis die dunkelrothe Lösung mit Wasser verdünnt keine Trübung mehr gab. Dann wurde diese Lösung in Wasser gegossen, auf freiem Feuer erhitzt, bis der Geruch nach schwefliger Säure verschwunden war, mit Soda neutralisirt, eingedampft, mit absol. Alkohol extrahirt und wieder eingedampft. Es hinterblieb eine schwarze Masse, die sich in Wasser leicht mit dunkelrother Farbe löste.

Nr. XI. Rana esculenta. 5proc. wässrige Lösung obiger Substanz.

3 h. 45 m. $^1/_2$ ccm (= 0,025).

4 h. Das Thier sitzt mit geschlossenen Augen da. Springt, mit Mühe dazu gebracht, höchst ungeschickt. Kann auf den Rücken gelegt werden und bleibt lange so liegen. Athmung verlangsamt. Katzenbuckelreflex ausserordentlich stark. (Derselbe allerdings auch schon vorher, aber sehr viel schwächer vorhanden.)

5 h. 25 m. Erhält noch 1 ccm (= 0,05 Substanz). Nach 20 Minuten bleibt das Thier auf dem Rücken liegen. Kein Reiz löst jetzt Reflexe

aus. Hornhautreflex erlischt allmählich. Muskeln ganz schlaff. Lange Athmungspausen.

6 h. 45 m. Reflexkrämpfe beginnen. Auf häufige und abwechselnde, an verschiedenen Stellen mit einer Nadel ausgeführte Berührung eines Beines streckt sich dasselbe plötzlich. Gleichzeitig erfolgt ein plötzlicher Athemzug (Krampfathmen). In weiterem Verlaufe erfolgt auf Berührung krampfhafte Streckung beider Beine und des ganzen Körpers. Cornealreflex vollkommen erloschen. Am Nachmittag tritt der Tod des Thieres ein.

4. 1 g Morphigeninchlorid mit 8 g conc. Schwefelsäure im Sandbad erhitzt, bis die rothe Lösung durch Zusatz von Wasser nicht mehr getrübt wurde. Dann wurde erhitzt, bis der Geruch nach schwefliger Säure verschwunden war. Darauf mit Soda alkalisch gemacht und mit Alkohol extrahirt. Die violette Lösung eingedampft. Die Bestimmung des Natrons in dem bei 100—110° getrockneten Rückstand durch Abrauchen mit Schwefelsäure ergab:

1. 0,2453 Substanz gab 0,0943 Na_2SO_4 = 12,47 % Na.
2. 0,1285 Substanz gab 0,0498 Na_2SO_4 = 12,56 % Na.

Morphigeninsulfosaures Natron von der Zusammensetzung:

$C_{14}H_9ON < \begin{matrix} SO_3Na \\ SO_3Na \end{matrix}$ verlangt 11,14 % Na.

Mit dieser Substanz wurden folgende Versuche angestellt.

Nr. XII. Schwarzer Dachshund. 8050 g schwer.

11 h. 15 m. 0,5 g subcutan. Das Thier liegt im Käfig, macht einen stupiden Eindruck. Auch die Empfindung beim Kneifen in die Ohren scheint herabgesetzt zu sein.

Nr. XIII. Derselbe Hund erhält am folgenden Tage: 1 g in 10 ccm Wasser gelöst in die Vena jugul. ext. sinistra ziemlich rasch injicirt. Kaum ist die Injection vollendet, so liegt das Thier unbeweglich da. Brechbewegung, Entleerung von Koth und Harn. Bald sehr verlangsamte Athmung. Die Schleimhaut des Maules graublau gefärbt. Im Verlaufe von 10 Minuten Krämpfe und Tod. Section: Lungenödem. Herz: Beide Ventrikel mit dunklem, flüssigen Blute gefüllt. Chokoladebraunes Blut. Durch spectroskopische Untersuchung Methämoglobin nachgewiesen.

Nr. XIV. Ein weisses Kaninchen erhält 0,5 g subcutan. Es tritt nach 20 Minuten deutlich Stupor ein. Das sonst sehr schreckhafte Thier kann heftig auf die Pfoten geschlagen werden, ohne dass es wegläuft. Die Respiration ist beschleunigt und oberflächlicher, die Ohrgefässe sind erweitert. Nach 3 Stunden ist das Thier wieder vollkommen gesund.

Nr. XV. Hund von 9500 g.

12 h. 20 m. 0,4 g in 10procentiger Lösung intravenös (Beinvene). Injection dauert 3 Minuten. Keine deutliche Wirkung wahrzunehmen.

5. Es wird Morphigeninsulfosäure im Grossen und Ganzen in der Nr. 4 beschriebenen Art dargestellt und zu folgendem Thierversuch verwandt:

Nr. XVI. Bei einem weiblichen Hunde von 11,7 Kilo bewirken 0,8 g subcutan beigebracht, nach etwa einer Viertelstunde deutliche Stupidität. Er ist theilnahmloser als vorher. Mit den Fingernägeln, mit Pincette oder

Scheere in die Ohren gekniffen, lässt er keine Spur einer Schmerzensäusserung vernehmen. Am nächsten Tage ist das Thier wie vor dem Versuche. Es wimmert jetzt, wenn man es in das Ohr kneift.

Nr. XVII. Grosse Rana esculenta. 2 proc. wässrige Lösung.

11 h. 15 m. 1 ccm in den Rückenlymphsack injicirt.

11 h. 35 m. Springt langsam und ungeschickt weg. Lässt sich für kurze Zeit auf den Rücken legen. Katzenbuckelreflex sehr stark.

12 h. Auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier eine Weile mit geschlossenen Augen liegen. Dreht sich allmählich um und bleibt sitzen. Der hintere Theil der Bauchhaut, sowie die der Oberschenkel ist schwach geröthet. Zur Fortbewegung veranlasst, springt es ungeschickt, kriecht streckenweise, lässt sich sehr leicht wieder einfangen.

Nachmittags erhält derselbe Frosch 0,02 in den Rückenlymphsack. Im Laufe einer halben Stunde kann man ihn auf den Rücken legen. Er bleibt eine Weile liegen. Rothe Färbung am hinteren Theile der Bauchhaut und der Oberschenkel.

6. In anderen Fällen wurde im Anschluss an die bekannte Thatsache, dass Sulfosäuren meist leicht aussalzbar sind, die rothe wässrige Lösung des durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure auf Morphigenin entstandenen Reactionsproductes mit Kochsalz gesättigt, der Niederschlag mit gesättigter Kochsalzlösung ausgewaschen, dann in Wasser gelöst. In dieser Lösung entstand mit Bleiacetat kein, wohl aber mit Bleiessig ein reichlicher Niederschlag, der mit Wasser und Alkohol ausgewaschen werden konnte. Dann wurde der Bleiniederschlag in Alkohol suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das alkoholische Filtrat hinterliess beim Eindampfen eine amorphe Masse von eigenthümlichem Geruch, die sich in Wasser leicht löste. In der concentrirten Lösung erzeugten Säuren sowie Chlorbaryum Niederschläge, die sich auf Zusatz von Wasser wieder lösten.

Mit dieser Substanz wird folgender Thierversuch angestellt:

Nr. XVIII. Schwarzer langhaariger Spitz. Gewicht: 9,1 Kilo.

Sehr lebhaft und sehr bissig. Man musste ihm den Maulkorb anlegen, um die Injection auszuführen. Er bekommt 10 Uhr die wässrige Lösung obiger 0,5 g wiegenden Substanz subcutan injicirt. Etwa 2 Min. nach der Injection liegt das Thier auf einer Seite, die Augen halb geschlossen, den Kopf auf dem Boden des Käfigs. Athmung ruhig und langsam. Man kann es stark in die Ohren kneifen, ohne dass die allergeringste Schmerzensäusserung oder sonstige Reaction erfolgt. Die vor dem Versuch geprüfte Empfindlichkeit der Ohren war ausserordentlich gross.

10 h. 20 m. Das Thier liegt noch immer so da, aber die Empfindungslosigkeit der Ohren ist keine complette mehr. Denn bei heftigem Kneifen erfolgen schwache Schmerzensäusserungen und Abwehrbewegungen mit dem Kopf. Sonst liegt das Thier wie vorher da.

10 h. 35 m. Das Thier erhebt sich, und ich sehe jetzt, dass es gelben Schleim erbrochen hat. Es hat den Kopf auf die Vorderpfoten ge-

legt. Man kann auf den Käfig klopfen oder das Thier anrufen, es nimmt keine Notiz davon.

11 h. 30 m. Das Thier sitzt jetzt im Käfig, die Stupidität ist aber noch ganz offenbar. Denn das Thier war vor der Injection von einer auffallenden Lebhaftigkeit, während es jetzt apathisch vor sich hinstiert. Es wird ihm der Maulkorb angelegt, was es sich jetzt ruhig gefallen lässt, während es vor dem Versuch ausserordentliche Schwierigkeiten machte. Aus dem Käfig genommen, bleibt es ruhig stehen, statt fortzulaufen. Man kann es ausserordentlich heftig in die Ohren kneifen, es erfolgt nur leises Wimmern, keine Abwehrbewegung.

12 h. 35 m. Der Zustand des Thieres hat sich kaum geändert.

3 h. 45 m. Das Thier liegt ebenso da wie bisher. Da die Maulschleimhaut und Zunge graublau erscheint, wird ihm aus einem Gefäss des rechten Hinterbeines Blut entnommen. Bei dieser Operation stösst es keinen Schmerzensschrei aus, sondern verhält sich vollkommen ruhig. Das abgezapfte Blut wird spectroskopisch auf Methämoglobin untersucht, aber mit negativem Erfolge.

In dem oben beschriebenen Zustande befindet sich der Hund bis Abends 7 Uhr. Am nächsten Tag um 9 Uhr befindet er sich vollständig munter. Er steht in dem Käfig, wendet sich lebhaft zu dem Beschauer, spitzt die Ohren, schnüffelt mit der Nase u. s. w. Der Unterschied gegen den Abend vorher ist schlagend. Er lässt sich auch heute nicht das Maul aufreissen, sondern wehrt sich ganz energisch dagegen. Als es schliesslich doch gelang, schien es mir, als ob die Zunge jetzt einen viel geringeren Grad des bläulichen Tones zeigte als Tags vorher.

7. 2 g Morphigeninchlorid wurden mit 10 g concentrirter Schwefelsäure im Oelbad auf 150° erhitzt, etwa 30 Minuten. Ein zur Probe herausgenommener Tropfen löste sich vollständig in wenig Wasser. Die fast schwarze Schwefelsäurelösung wurde mit Wasser verdünnt und gekocht, bis der Geruch nach schwefliger Säure verschwunden war. Darauf wurde von der geringen Menge des Ungelösten filtrirt und das Filtrat mit Kochsalz gesättigt, der Niederschlag mit gesättigter Kochsalzlösung ausgewaschen, bis das Filtrat keine Reaction auf Schwefelsäure mehr zeigte, und mit absol. Alkohol extrahirt. Die alkoholische Lösung hinterliess nach dem Verdampfen einen dunkelgefärbten, amorphen Rückstand, der 2,05 g wog. Dieser gab mit warmem Wasser, in dem er sich bis auf einen kleinen Rest auflöste, eine orangerothe, sauer reagirende Lösung, welche nicht von Bleiacetat, wohl aber von Bleiessig gefällt wurde. Der Bleiniederschlag wurde abfiltrirt, ausgewaschen, in Alkohol suspendirt und mit Schwefelwasserstoff entbleit. Das alkoholische Filtrat vom Schwefelblei hinterliess beim Verdunsten einen dunkelgefärbten, sauer reagirenden Syrup, der sich nur schwer in Wasser löste. Blut hinzugefügt, zersetzte er dasselbe sofort unter Methämoglobinbildung. In verdünnter Sodalösung löste sich die Substanz mit rothvioletter Farbe.

Nr. XIX. Eine Rana esculenta erhält von dieser Substanz 1 ccm einer 10 procent. Lösung (= 0,1) in den Rückenlymphsack. Selbst nach einer Stunde ist keine Spur einer betäubenden Wirkung zu bemerken. Dagegen ist die Haut des Bauches und die der Hinterbeine stark geröthet. Nach einigen Stunden ist diese Rothfärbung verschwunden. Der Frosch ist in seinen Bewegungen ungeschickt. Kann sich nur schwer wieder umdrehen, wenn man ihn auf den Rücken legt. Reflexe und Sensibilität sind vollkommen erhalten. Die Athmung ist ausserordentlich schwach. — Der Frosch wird gefenstert. Das Herz schlägt nur sehr langsam. Das Blut enthält keinen Methämoglobinstreifen.

Nr. XX. 0,3 g des Natronsalzes dem Hunde von Versuch XVIII (9,1 Kilo schwer) eingespritzt, erwies sich als völlig unwirksam.

Das Filtrat von dem oben gewonnenen Bleiniederschlag, ebenfalls entbleit, erwies sich als unwirksam sowohl am Frosch als am Hund. Dagegen wirkte es auf Blut unter Bildung von Methämoglobin zersetzend.

Nr. XXI. Derselbe Spitz wie zu Versuch XVIII.

Ein genau wie Nr. 7 dargestelltes, mit Alkohol aus dem durch Kochsalz gewonnenen Niederschlag extrahirtes Präparat. Der Hund erhält 0,75 subcutan. Etwa 10 Minuten darauf liegt er auf der Seite mit nach hinten ausgestrecktem Kopf. Empfindung fast vollkommen erloschen. Man kann ihn in das Ohr kneifen, ohne dass eine Reaction erfolgt. Zunge deutlich blaugrau. Später tritt wiederholt Erbrechen und Stuhlgang auf. Die Benommenheit und Sensibilitätsstörung dauert den ganzen Tag an.

Am zweiten Tag um 11 Uhr ist das Thier immer noch benommen. Man kann ihm Nadeln durch das Ohr stecken, ohne dass es irgend einen Laut von sich giebt. Die Zunge sieht noch graublau aus. Es lässt sich ohne Widerstreben das Maul aufmachen oder den Maulkorb anlegen. Es frisst nicht und macht einen kranken Eindruck.

Der an diesem Nachmittage gelassene dunkelbraune Harn enthält Eiweiss, aber kein spectroskopisch nachweisbares Methämoglobin.

Dritter Tag. Das Thier erscheint immer noch krank. Die Empfindlichkeit der Ohren ist noch herabgesetzt. Man kann Nadeln hindurchstecken, ohne dass eine Schmerzensäusserung erfolgt. Graue Verfärbung der Zunge noch vorhanden. Dunkelbrauner Harn enthält Eiweiss, aber scheinbar weniger als am Tage vorher. Wird auf Gallenfarbstoff mit negativem Ergebniss geprüft. Dieser Zustand hält den ganzen Tag an.

Vierter Tag. Empfindlichkeit der Ohren ebenso wie vorher herabgesetzt. Schleimhaut der Zunge und des Zahnfleisches grau. Harn gelbbraun, schwach sauer. Eiweissgehalt jetzt minimal. Sediment aus Epithelcylindern verschiedener Art bestehend. Mit HNO_3 wird der Harn erst grün, dann, namentlich beim Erhitzen, roth. Er reducirt nicht Kupfer.

Der Hund liegt meist auf einer Seite, mit dem Kopf auf dem Boden des Käfigs. Er hat an den Tagen seit der Injection nichts gefressen, aber häufig braungefärbte Massen erbrochen. Herz und Athmung gut. Er hat grossen Durst und säuft viel Wasser. Fieber hat er nicht.

Fünfter Tag. 9 Uhr früh Exitus. Section: Lunge graublau, etwas ödematös. Herzventrikel beide prall mit Blut gefüllt. Spectroskopisch in dem ausgepressten Blut kein Methämoglobin zu finden. Nieren graublau. Rinde stark getrübt.

8. 5 g Morphigeninchlorid wurden mit 30 g concentrirter Schwefelsäure im Oelbad erhitzt. Bei 100—110° bildete sich die schon bei Nr. 1 erwähnte Krystallmasse, die in Wasser unlöslich war. Diese Krystallmasse begann sich erst bei 140° mit rother Farbe zu lösen. Gleich darauf wurde das Erhitzen unterbrochen. Ein Tropfen der Lösung auf Uhrschälchen mit einem Tropfen Wasser zusammengebracht, mischte sich vollkommen. Nun wurde erkalten gelassen und darauf, ohne vorher durch Kochen die schweflige Säure zu entfernen, mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und mit Kochsalz gesättigt. Dabei fielen dunkle Flocken aus.

Die ausgeschiedene Masse wurde zwischen Filtrirpapier abgepresst, mit Aether ausgewaschen und in Wasser gelöst. Die fast schwarze Lösung gab mit Chlorbaryum einen Niederschlag, der nur aus schwefelsaurem Baryt bestand. Das Filtrat davon nahm beim Eindampfen auf ein kleines Volumen eine sehr viel hellere Färbung an und liess nach einiger Zeit orangerothe Prismen auskrystallisiren. Die ausgeschiedene Krystallmasse erwies sich unter dem Mikroskop als bestehend aus gelben Nadeln von durchaus einheitlichem Charakter.

Diese Krystalle wurden bis zum Verschwinden der Reaction auf Schwefelsäure und Salzsäure mit Wasser gewaschen, dann aus Alkohol umkrystallisirt. Die so erhaltene Krystallmasse wog 0,92 (= circa 20 Proc. des angewandten Morphigeninchlorids).

Barytgehalt.

0,0728 gaben 0,0234 $BaSO_4$ = 18,90 Proc. Ba $(C_{14}H_{10}ONSO_3)_2Ba + H_2O$ verlangt 18,29 Proc. Ba.

Die Substanz wurde mit der berechneten Menge $\frac{n}{10}$ Schwefelsäure unter Erwärmen auf dem Wasserbade zersetzt. Das Filtrat von $BaSO_4$ enthielt weder H_2SO_4 noch Ba. Auf Zusatz von $BaCl_2$ entstand allmählich ein krystallinischer Niederschlag, der, wie die mikroskopische Betrachtung ergab, nur aus den gelben Prismen des sulfosauren Barytsalzes bestand. Aus dieser Lösung der freien Sulfosäure schied sich diese beim Eindampfen ebenfalls in Krystallen aus. Auch aus Alkohol krystallisirte sie, ebenso das Kalisalz.

Nr. XXII. 0,5 g des Natronsalzes dieser Sulfosäure wurden subcutan einem Hunde von 9910 g injicirt.

11 h. 50 m. Injection, bald darauf Defäcation.

12 h. 20 m. Empfindlichkeit der Ohren scheint etwas herabgesetzt zu sein. Schleimhaut des Maules grau gefärbt.

4 h. Graue Färbung des Maules bedeutend geringer. Abnahme der Sensibilität hat, allerdings wenig, zugenommen.

Eine Zunahme der Wirkung trat nicht ein.

9. 2 g Morphigenin und 10 g Schwefelsäure wurden 1/4 Stunde auf dem Sandbade zum Sieden erhitzt. Dann mit Wasser verdünnt und mit Kochsalz ausgesalzen. Die Substanz war auch mit basischem Bleiacetat fällbar. In Wasser war das Barytsalz fast unlöslich, löste sich aber in Salzsäure und in salzsäurehaltigem Alkohol und schied sich aus diesen in mikroskopischen Krystallen aus.

Nr. XXIII. 0,2 g der Säure in Natronsalz verwandelt und dem Hunde, der zum vorigen Versuch gedient hatte, subcutan injicirt, bewirkt deutliche Benommenheit und Abnahme der Sensibilität. Das Thier legt sich einige Minuten hin. Eine deutliche Graufärbung der Maulschleimhaut wird nicht beobachtet. Ferner tritt Erbrechen ein und mehrmals Stuhlgang.

Zweiter Tag. 10 Uhr. Die Abstumpfung der Ohrensensibilität ist noch unzweifelhaft vorhanden. Maulschleimhaut durchaus normal.

10. 2 g Morphigenin wurden mit 10 g conc. Schwefelsäure 1/4 Stunde im Paraffinbad auf 150—160° erhitzt. Nach dem Abkühlen stellte das Reactionsgemisch eine dunkelbraune, dicke Flüssigkeit dar, die stark nach schwefliger Säure roch. Sie wurde in dem mehrfachen Vol. Wasser gelöst und mit Kochsalz gesättigt. Der Niederschlag wurde nach dem Auswaschen in Wasser gelöst und die Sulfosäure mit basischem Bleiacetat gefällt. Dieser Niederschlag wurde darauf in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelblei hinterliess beim Eindampfen einen amorphen schwarzbraunen Rückstand, der 0,75 g wog.

Nr. XXIV. 0,5 g werden in ca. 5 procentiger Lösung einem jungen Hund von 4210 g subcutan injicirt. Injection 10 Uhr 45 Min.

11 h. Erbrechen und Stuhlgang. Das Thier sieht schläfrig aus, Empfindlichkeit der Ohren vollkommen erloschen. Man kann ihm eine Stecknadel durch das Ohr stecken, ohne dass eine Schmerzensäusserung erfolgt.

12 h. 15 m. Starkes Erbrechen und Kothentleerung. Starke Speichelsecretion. Man kann ihm, ohne dass er sich wehrt oder einen Schmerzenslaut ausstösst, eine Nadel quer durch die Nase stecken. Er liegt da, den Kopf auf den Boden des Käfigs gestreckt. Man kann ihm eine Flasche Schwefelammonium eine Weile vor die Nase halten, ehe er den Kopf langsam wegwendet.

4 h. Das Thier ist noch immer apathisch. Liegt mit dem Kopf auf dem Boden des Käfigs. Beim Kneifen mit dem Nadelhalter in das Ohr schreit er laut auf, Nadeln kann man ihm durchs Ohr stechen, ohne dass er einen Laut ausstösst. Dieser Zustand dauert bis 6 Uhr.

7 h. Das Thier ist sehr viel munterer. Zunge ganz normal, Empfindlichkeit der Ohren noch sehr abgestumpft. Man kann ihm Nadeln durch die Ohren stecken, es erfolgt nur ein leises Wimmern.

Am folgenden Tage ist das Thier wieder ganz munter. Nach mehreren Tagen hat sich an der Injectionsstelle ein etwa zweimarkstückgrosser Hautlappen nekrotisch abgestossen.

11. 3 g Morphigeninchlorid mit 15 g conc. Schwefelsäure 1 Stunde auf 150—160° erhitzt. Die dicke dunkelbraune Flüssigkeit wird in Wasser gelöst und mit Kochsalz gesättigt. Der Niederschlag wird solange mit gesättigter Kochsalzlösung ausgewaschen, bis das Filtrat keine Reaction auf Schwefelsäure mehr zeigt. Dann wird in Wasser gelöst und mit basischem Bleiacetat gefällt, ausgewaschen bis im Filtrat die Reaction auf Blei verschwunden ist, in Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das Filtrat vom Schwefelblei eingedampft. Rückstand = 0,75.

XXV. Von diesem Präparat erhält ein Foxterrier von 8,2 Kilo, der sehr lebhaft und empfindlich ist, 0,5 ccm in 20 ccm Wasser gelöst und mit Soda genau neutralisirt. Es tritt keine deutliche Wirkung ein. Das Thier scheint etwas ruhiger zu sein als vorher.

Allerdings war diese Dosis in zwei Portionen zu gleichen Theilen in einem Zwischenraum von 2 Stunden gegeben worden.

Die Zahl der angeführten Versuche könnte durch Mittheilung weiterer Protocolle aus meinen Versuchsjournalen vergrössert werden. Sie wird aber genügen, um die Berechtigung des Schlusses wahrscheinlich zu machen, dass durch Einwirkung von conc. Schwefelsäure auf das Morphigeninchlorid Producte von mehr oder weniger deutlich morphiumähnlicher Wirkung gebildet werden. Vermuthlich handelt es sich um isomere Mono-Di-etc.-Sulfosäuren, die sowohl in der Qualität als auch in der Intensität ihrer Wirkung von einander differiren und deren Trennung und Reindarstellung auf grosse Schwierigkeiten stösst.

C. Epiosin.[1])

Für die Gewinnung des Epiosins aus Morphigenin erschien nach vielen Versuchen folgendes Verfahren als das vortheilhafteste. Je 1 g Morphigeninchlorid wurde mit 3 g frisch geschmolzenem Natriumacetat, 12 ccm absol. Alkohol und 1,5 ccm einer wässrigen Methylaminlösung, die 33% Methylamin enthielt, 2 Stunden in einer Druckflasche im siedenden Wasserbade erhitzt. Das Morphigeninchlorid ist in starkem Alkohol allein sehr viel weniger löslich als bei Anwesenheit von Methylamin. Fügt man zu etwas Morphigeninchlorid eine zur Lösung nicht hinreichende Menge Alkohol und dann eine gewisse Quantität Methylaminlösung hinzu, so bildet sich sofort eine dunkelgrüne Lösung. Schon bei längerem Stehenlassen derselben in der Kälte, wobei sie allmählich gelb wird und ein ebenso gefärbtes Sediment fallen lässt, bildet sich Epiosin in allerdings

1) Wird von der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering), Berlin, dargestellt und in den Handel gebracht werden.

sehr minimaler Ausbeute. Diese wird erheblich gesteigert durch Anwesenheit von wasserentziehenden Mitteln, von denen geschmolzenes Natriumacetat sich am vortheilhaftesten erwies, und Anwendung von erhöhtem Druck. Aus dem Reactionsgemisch wurde das Epiosin am zweckwässigsten durch Eindampfen und Extraction mit Chloroform, in dem die Base ausserordentlich leicht löslich ist, gewonnen. Die Chloroformlösung wurde eingedampft und der harzige Rückstand mit Salzsäure extrahirt, um so das Epiosin vollständig als Chlorid in Lösung zu bringen. Aus dieser Lösung wurde dann die freie Base mit Sodalösung gefällt. Die Extraction des Chloroformrückstandes muss mit grosser Sorgfalt ausgeführt werden, weil die zähe Masse, welche er darstellt, nur allmählich das Epiosinchlorid an das Wasser abgiebt. Anfänglich wurde das Reactionsgemisch sogleich mit Salzsäure versetzt, nach wiederholtem Schütteln vom Ungelösten abfiltrirt und im Filtrat das Epiosin mit Soda ausgeschieden. Allein man verlor auf diese Art einen beträchtlichen Theil der Base, der selbst in der mit Soda alkalisch gemachten Flüssigkeit durch die grosse Menge des anwesenden Natriumacetates und Natriumchlorides in Lösung gehalten wurde. Die Ausbeute an Epiosin betrug bei Anwendung des beschriebenen Verfahrens durchschnittlich 25—30% des benützten Morphigeninchlorides.

Aus der wässrigen Lösung seines Chlorides konnte das Epiosin durch Lösungen von Alkalicarbonaten und Aetzalkalien in amorphen Flocken gefällt werden. Diese wurden mit Wasser gründlich ausgewaschen und in starkem Alkohol aufgelöst. Beim Verdunsten der Lösung schied sich das Epiosin in schönen Prismen aus. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol konnte es leicht in reinem Zustande erhalten werden. Viel rascher aber und mit viel geringerem Verluste von Material gelang dies, wenn man das Epiosin durch Eindampfen mit Salzsäure in das Chlorid verwandelte. Letzteres war ausserordentlich leicht löslich in Wasser, nach dessen vollständiger Verdunstung es in Krystallen zurückblieb. Dagegen schied es sich sofort und fast vollkommen rein in schönen Nadeln aus, wenn man zu der concentrirten wässrigen Lösung starken Alkohol hinzufügte.

Aus Alkohol krystallisirte das reine Epiosin in glashellen Prismen, die bei 195° schmolzen. Es war leicht löslich in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Wasser und Aether. Mit den meisten Säuren bildete es in Wasser leicht lösliche Salze.

Die Analysen des Epiosins gaben folgende Werthe:

1. 0,1621 Substanz gaben 0,4901 CO_2 und 0,0820 H_2O = 82,45 Proc. C und 5,62 Proc. H;

2. 0,1992 Substanz gaben 0,6043 CO_2 und 0,0944 H_2O = 82,74 Proc. C und 5,27 Proc. H;
3. 0,1755 Substanz gaben 20,4 ccm feuchten Stickstoff bei 16,0° und 756 Barometerstand = 12,32 Proc. N.

Ich hatte geglaubt, dass das Epiosin durch Verbindung von je einem Molecül Morphigenin und Methylamin unter Austritt von einem Molecül Wasser sich gebildet und demnach die empirische Zusammensetzung $C_{15}H_{14}N_2$ hätte. Die Elementaranalyse aber ergab Zahlen, welche am besten mit der Formel $C_{16}H_{12}N_2$ in Einklang zu bringen waren:

		C	H	N
berechnet für $C_{16}H_{12}N_2$		82,76	5,17	12,07 Proc.
gefunden	1.	82,45	5,62	—
	2.	82,74	5,27	—
	3.	—	—	12,32 Proc.

Die empirische Formel $C_{16}H_{12}N_2$ hat auch das von Japp und Davidson[1]) durch Erhitzen von Phenanthrenchinon und Methylamin mit absolutem Alkohol in zugeschmolzenem Rohre dargestellte N-Methyldiphenylenimidazol, das schon vor ihnen Zincke und Hof[2]) in Händen hatten, von diesen aber die Formel $C_{16}H_{14}N_2$ und eine andere Constitution zugewiesen erhielt.

Japp und Davidson geben von ihrer Substanz an, dass sie, in Prismen krystallisirt, bei 188° schmilzt (Zincke und Hof fanden den Schmelzpunkt bei 185—186°) und in Alkohol leicht löslich ist. Das in Prismen krystallisirende Chlorid ist in Wasser leicht, das Nitrat schwer löslich.

Ich verglich nun das nach Japp und Davidson dargestellte Methyldiphenylenimidazol mit meinem Epiosin und konnte ihre Identität feststellen.

Beide schmelzen bei 195°. Beide sind in Alkohol und Chloroform leicht löslich, unlöslich in Aether und Wasser. Ihre Chloride sind leicht löslich in Wasser. Dagegen sind ihre Nitrate nur schwer darin löslich. Fügt man daher zu einer wässrigen Lösung ihrer Chloride Salpetersäure, so entsteht ein amorpher Niederschlag. Desgleichen entsteht auf Zusatz von oxalsaurem Ammonium ein weisser Niederschlag. Dieser erweist sich unter dem Mikroskop als aus zarten Nadeln zusammengesetzt und ist in mineralischen wie organischen Säuren leicht löslich. Ferner verhalten sich beide Substanzen zu folgenden Reagentien gleich. In der Lösung ihrer Chloride entstehen durch Ferrocyankalium, Pikrinsäure,

1) Japp u. Davidson, Journal chem. Soc. 1895. 1 u. Chem. Centralblatt 1895 I 213. 2) Zincke u. Hof, Ber. 12. 1644 (1879).

Goldchlorid, Platinchlorid und Palladiumchlorür gelbe amorphe Niederschläge, durch Jodjodkalium ein brauner amorpher, und durch Phosphorwolframsäure ein weisser amorpher Niederschlag.

Schliesslich übt das Methyldiphenylenimidazol die gleiche Wirkung auf den thierischen Organismus aus wie das Epiosin.

Thierversuche mit Epiosin.

Es wurde stets das Epiosinchlorid in wässriger Lösung angewendet.

A. Versuche am Frosch, und zwar Rana esculenta.

Nr. XXVI. Grosse Rana esculenta.

6 h. 0,08 g eines nicht vollkommen reinen Präparates in den Rückenlymphsack injicirt.

6 h. 20 m. Das Thier springt nicht weg, wenn man die Glocke, unter der es sich befindet, aufhebt. Erst durch unmittelbare Berührung wird es zu Fluchtbewegungen veranlasst, die es sehr ungeschickt ausführt. Nach einiger Zeit bleibt es, auf den Rücken gelegt, liegen.

7 h. Hat aufgehört zu athmen.

Zweiter Tag. 10 Uhr. Das Thier liegt noch ebenso wie am Abend zuvor, auf dem Rücken. Leichte tactile Reize veranlassen Streckkrämpfe. Dieser Zustand dauert den ganzen Tag an. Doch nimmt die tetanische Erregbarkeit gegen Abend ab.

Dritter Tag. Morgens ist die tetanische Erregbarkeit ebenso stark ausgeprägt wie am Morgen und sehr viel deutlicher wie am Abend des zweiten Tages. Vermuthlich war diese Erhöhung der Erregbarkeit durch die starke Kälte bedingt, die während der Nacht im ungeheizten Laboratorium geherrscht hatte. (An diesem Tage waren früh im Freien 8° Kälte.) Im Verlaufe dieses Tages nimmt im geheizten Zimmer die tetanische Erregbarkeit wieder ab, und das Thier fängt an spontan zu athmen.

Vierter Tag. Morgens ist die tetanische Erregbarkeit wieder erheblich gesteigert. Das Thier wird in Wasser von einigen 30° gelegt. Nach etwa 1 Stunde springt es heraus. Die tetanische Erregbarkeit ist vollständig verschwunden. In langen Pausen erfolgen spontane Athemzüge. Das Thier sitzt mit geschlossenen Augen da. Es macht hier und da spontane Bewegungen. Dieser Zustand dauert den ganzen Tag an.

Fünfter Tag. Morgens wird das Thier todt aufgefunden.

Nr. XXVII. Rana esculenta. Mittelgross und ausserordentlich lebhaft. Eine wässrige Lösung von Epiosinchlorid, welche in 28 ccm 1 g (= 3,57 Proc.) enthält.

5 h. Injection von 0,4 ccm (= 0,014 Substanz) in den Rückenlymphsack.

5 h. 10 m. Springt nicht weg beim Aufheben der Glocke. Erst durch heftiges Kneifen in die Zehen wird das Thier dazu veranlasst. Dabei sind seine Bewegungen sehr ungeschickt. Katzenbuckelreflex sehr stark, namentlich beim Streichen auf den Kopf oder beim Kneifen in eine Vorderpfote. Auf den Rücken gelegt, bleibt es liegen.

5 h. 60 m. Das Thier wird wieder munter. Lässt sich nicht mehr auf den Rücken legen.

Nr. XXVIII. Derselbe Frosch und dieselbe Lösung.

4 h. 20 m. Injection von 1 ccm (= 0,036 Substanz).

4 h. 40 m. Springt ungeschickt. Bleibt, auf den Rücken gelegt, kurze Zeit liegen.

5 h. 15 m. Erhält noch 0,8 ccm (= 0,0288 Substanz).

5 h. 22 m. Auf den Rücken gelegt, bleibt das Thier eine Minute liegen.

5 h. 23 m. Wird wieder auf den Rücken gelegt, mit einer Arterienklemme an einer Zehe des Hinterfusses. Bleibt mit geschlossenen Augen liegen. Athmung sehr verlangsamt.

5 h. 40 m. Liegt noch auf dem Rücken. In ein Bein gekniffen, zuckt es damit und macht Anstrengungen, sich umzudrehen.

5 h. 45 m. Hat sich spontan umgedreht. Entflieht nicht der haschenden Hand, macht aber einen Sprung, wenn man es in eine Zehe kneift. Auf den Rücken gelegt, bleibt es liegen.

6 h. Liegt mit geschlossenen Augen auf dem Rücken. Man kann den Beinen verschiedene Lagen ertheilen, ohne dass von Seiten des Thieres irgend eine Reaction erfolgt. Kneift man es aber mit einer Pincette in eine Zehe einer Hinterpfote, so zuckt es mit dem Beine, zieht es aber nicht an, sondern streckt es.

7 h. 30 m. Liegt noch auf dem Rücken.

Am folgenden Tage wird das Thier in Rückenlage todt gefunden.

Nr. XXIX. Rana esculenta, mittelgross, äusserst lebhaft. Wässrige Lösung von Epiosinchlorid, die in 15 ccm 0,95 g des Salzes enthält.

12 h. 27 m. Injection von 0,4 ccm (= 0,0253 Substanz) in den Rückenlymphsack.

12 h. 45 m. Beginn der Wirkung. Das Thier springt vor der haschenden Hand nicht weg. Durch Kneifen in eine Zehe zum Springen veranlasst, macht es höchst ungeschickte Bewegungen. Katzenbuckelreflex sehr stark, namentlich beim Kneifen in eine Vorderzehe. Kann für kurze Zeit auf den Rücken gelegt werden, dreht sich jedoch auf Berührung alsbald wieder um.

1 h. Lässt sich auf den Rücken legen und bleibt liegen. Man kann vorsichtig den Beinen verschiedene Lagen ertheilen, ohne dass eine Reaction von Seiten des Thieres erfolgt. Kneift man es aber etwas stärker in eine Zehe, so dreht es sich sofort um.

1 h. 10 m. Auf den Rücken gelegt, bleibt es mit geschlossenen Augen liegen, Athmung stark verlangsamt.

1 h. 15 m. Liegt noch auf dem Rücken.

3 h. 30 m. Hat sich spontan umgedreht.

5 h. Scheint wieder vollständig gesund.

Nr. XXX. Derselbe Frosch und dieselbe Lösung.

11 h. 50 m. Injection von 0,6 ccm (= 0,0379 Substanz).

12 h. 15 m. Beginn der Wirkung. Springt nicht spontan weg, sondern erst auf starkes Kneifen in die Zehen. Katzenbuckelreflex sehr stark, namentlich beim Kneifen in eine Vorderzehe. Der Frosch setzt dem Versuch, ihn auf den Rücken zu legen, heftigen Widerstand entgegen.

12 h. 30 m. Lässt sich auf den Rücken legen und bleibt mit geschlossenen Augen liegen.

12 h. 35 m. Dreht sich spontan um, hüpft aber nicht fort. Wird wieder auf den Rücken gelegt und bleibt so liegen. Man kann ihm die Beine ausstrecken, es erfolgt keine Reaction.

12 h. 50 m. Liegt noch immer so da. Reizt man ihn durch etwas härtere Berührung, so macht er sofort Anstrengung, sich umzudrehen. Hindert man ihn nur leise daran, so bleibt er weiter liegen. Man kann ihm die Beine ausstrecken, ohne dass er sich rührt.

1 h. 7 m. Hat sich spontan umgedreht.

1 h. 10 m. Zappelt stark beim Versuch, ihn auf den Rücken zu legen. Die Wirkung ist offenbar im Abklingen.

Nr. XXXI. Rana esculenta. Mittelgross, sehr lebhaft. Dieselbe Lösung.

4 h. Injection von 0,8 ccm (= 0,0506 Substanz). Bald darauf kann man das Thier auf den Rücken legen, es bleibt mit geschlossenen Augen liegen. Man kann ihm die Beine gerade ausstrecken, ohne dass es darauf reagirt, selbst wenn man eine Arterienklemme an eine Hinterzehe hängt.

4 h. 9 m. Dreht sich spontan um und springt weg. Lässt sich aber leicht fangen. Wird wieder auf den Rücken gelegt.

4 h. 21 m. Der Frosch liegt immer noch auf dem Rücken, mit geschlossenen Augen. Man kann ihm die Beine ausstrecken, er lässt es geschehen. Kneift man ihn in eine Hinterzehe, so zieht er die Beine an, behält aber die Rückenlage bei. Wiederholt stark in die Zehen gekniffen, wehrt er sich ungeschickt und sucht sich umzudrehen, was ihm aber nicht gelingt.

4 h. 30 m. Liegt noch immer auf dem Rücken.

4 h. 40 m. Do. Athmung sehr verlangsamt. Zwickt man eine Zehe mit einer Arterienklemme, so bewegt er sich, kann sich aber nicht umdrehen.

4 h. 50 m. Do.

5 h. 10 m. Do.

5 h. 30 m. Do. Man muss schon ausserordentlich heftig in die Zehen kneifen, ehe er den Fuss anzieht. Er macht aber auch dann keine Anstrengung, sich umzudrehen. Athmung sehr langsam. Augen geschlossen.

6 h. Do. Reflexe beim Kneifen in die Zehen schwächer, aber keineswegs vollkommen erloschen.

6 h. 20 m. Do.

6 h. 45 m. Do.

Zweiter Tag. 8 Uhr. Liegt auf dem Rücken genau wie am Tage zuvor.

9 h. Do.

10 h. Do. Wenn man ihn stark in die Zehen kneift, bewegt er sich. Reflexe also nicht ganz erloschen. Augen geschlossen. Athmung langsam.

12 h. 45 m. Do.

3 h. 45 m. Do.

6 h. 45 m. Do.

Dritter Tag. Früh wird der Frosch todt vorgefunden.

Nr. XXXII. Grosse lebhafte Rana esculenta, 4 procent. Lösung von Epiosinchlorid.

12 h. 45 m. Injection von 2 ccm (= 0,08 Substanz).

12 h. 50 m. Beginn der Wirkung. Auf den Rücken gelegt, bleibt der Frosch kurze Zeit liegen.

Diese narkotische Einwirkung des Epiosins nimmt im Laufe mehrerer Stunden zu, aber es kommt nicht zum völligen Schwinden der Reflexerregbarkeit.

5 h. 50 m. Mit dem Rücken auf den platten Knopf einer Glasglocke gelegt, bleibt er 8 Minuten regungslos liegen. Kneift man ihn aber heftig in eine Zehe, so bewegt er sich und gleitet herab. Auf leises Streichen der Hinterschenkel quakt er regelmässig, niemals aber spontan.

7 h. 30 m. Die Wirkung ist im Abklingen. Der Frosch bleibt zwar, auf den Rücken gelegt, einige Minuten liegen, dreht sich aber spontan um. Der Quakreflex beim Streichen des Hinterschenkels tritt nicht mehr ein.

Am nächsten Tag ist der Frosch wieder ebenso lebhaft wie vor dem Versuch.

Nr. XXXIII. Derselbe Frosch und dieselbe Lösung wie zu vorhergehendem Versuch.

3 h. 45 m. Injection von 4 ccm (= 0,16 Substanz).

4 h. 15 m. Deutlicher Beginn der Wirkung. Man kann den Frosch auf den Rücken legen, er bleibt einige Minuten liegen.

Verhält sich den ganzen Tag so wie im vorhergehenden Versuch. Die Intensität der Wirkung ist kaum grösser als Tags vorher. Jedenfalls gelangt er nicht in einen Zustand, in welchem durch äussere Reize nicht noch reflectorische Bewegungen ausgelöst werden könnten. Dagegen ist die Dauer der narkotischen Wirkung erheblich ausgedehnter als in Versuch XXXII. In jenem erstreckte sich die Wirkung nicht über einen Tag hinaus. In diesem Falle steht der Frosch aber noch den ganzen folgenden Tag unter der narkotisirenden Einwirkung des Epiosins. Erst am dritten Tage ist der Frosch wieder so lebhaft wie vor der Injection.

Die mitgetheilten Versuche zeigen ganz unverkennbar, dass das Epiosin auf den Wasserfrosch in ähnlicher Weise einwirkt, wie das Morphin. Es beeinträchtigt ebenso wie dieses vorübergehend die Fähigkeit des Grosshirns, irgend welche Reize als Empfindungen anzunehmen und Impulse zu geordneten Bewegungen auszutheilen. Denn die willkürlichen Bewegungen werden Anfangs mehr und mehr unbeholfen, unterbleiben dann je nach der angewandten Dosis des Epiosins kürzere oder längere Zeit ganz und kehren schliesslich zu ihrer ursprünglichen Lebhaftigkeit und Sicherheit zurück. Vom Gehirn schreitet diese lähmende Wirkung des Epiosins auf das Rückenmark fort. Nachdem die willkürlichen Bewegungen eingestellt sind, werden auch die reflectorischen anhaltend träger und verlangen immer stärkere Reize zu ihrer Auslösung. Aber zu einem vollkommenen Erlöschen der Reflexe kam es in den meisten Fällen nicht. Dagegen trat in den Versuchen XXVI, XXVIII und XXXI über Nacht der Tod des Thieres ein. Es befand sich dabei in derselben Körperlage

wie am Abend vorher. Man wird nun mit der Annahme wohl nicht fehlgreifen, dass dem durch Lähmung des Centralnervensystems erfolgten Tode eine vollständige Reflexlosigkeit vorangegangen sei. Dieser folgt in der Morphinwirkung, gleichgültig ob Erholung oder der Tod eintritt, meistens ein Stadium erhöhter Reflexerregbarkeit, die durchaus den Eindruck einer Strychninvergiftung machen kann. Auch die Morphigeninsulfosäuren, die das Epiosin an Intensität der Wirkung erheblich übertreffen, bringen eine solche, wie aus den oben angeführten Experimenten zu ersehen ist, in charakteristischer Weise hervor. Von den Epiosinfröschen dagegen zeigte nur ein einziger (Versuch XXVI) diese Analogie mit den durch Morphin hervorgerufenen Erscheinungen. Und zudem handelte es sich in diesem Falle um ein unreines Präparat, so dass es zweifelhaft bleibt, ob die beobachtete auffallend deutliche Steigerung der Reflexerregbarkeit dem Epiosin selbst oder etwa einer Verunreinigung zuzuschreiben war. Eine Entscheidung darüber können erst weitere Versuche bringen. Aber wie diese auch ausfallen mögen, jedenfalls wird man berechtigt sein, schon jetzt die Epiosinwirkung, namentlich im Zusammenhang mit der durch die Morphigeninsulfosäuren im Froschorganismus bedingten Erscheinungen als eine mit derjenigen des Morphins überraschend ähnliche zu bezeichnen. Die weiter mitzutheilenden Versuche an Hunden lehren noch deutlicher, dass ausser dem Morphin und einigen seiner Derivate (resp. ihm nahestehender Opiumalkaloide) keine Subsanz bekannt ist, deren Wirkung der des Epiosins so nahe verwandt ist. Dieses stellt zusammen mit den übrigen wirksamen Morphigeninderivaten den ersten erfolgreichen Versuch dar, durch Synthese (nicht durch Ableitung vom Morphin, das selbst bisher nicht synthetisch dargestellt werden konnte) morphiumähnlich wirkende Körper aufzubauen.

B. Versuche an Hunden.

Nr. XXXIV. Foxterrier von 6510 g. 8,5 procentige Lösung von Epiosinchlorid.

3 h. 45 m. Subcutane Injection von 3 ccm (= 0,255 Substanz).

Eine deutliche Wirkung wird im Laufe des Nachmittags nicht wahrgenommen.

Nr. XXXV. Dasselbe Thier und dieselbe Lösung.

10 h. 10 m. Injection von 5 ccm (= 0,425 Substanz) in die linke Vena jugul. externa. Es erfolgt schon während der Injection Kothentleerung. Die Augen fangen an zu thränen. Harn wird nicht gelassen. Das Thier hatte dies schon vor der Injection beim Aufbinden auf das Brett besorgt.

10 h. 15 m. Das Thier wird wieder befreit. Auf den Zimmerboden gestellt, taumelt es hin und her und fällt beim Gehen wiederholt auf die Seite. Die Empfindung der Ohrlappen ist erheblich herabgesetzt, aber nicht vollkommen erloschen. Man kann Nadeln durch sie hindurchstecken, ohne dass ein Schmerzenslaut erfolgt. Wurde vor der Injection ein Nadelhalter an ein Ohr geklemmt, so erfolgte lautes Schmerzgeheul und heftige Abwehrbewegung, jetzt wimmert das Thier nur leise dabei. Es wird in den Käfig gelegt. Bleibt auf einer Seite liegen, die Augen halb geschlossen. Athmung verlangsamt. Das Thier fängt an, am ganzen Körper zu zittern, und wird deshalb in Decken gehüllt.

12 h. Das Thier kann jetzt wieder gehen. Es bewegt sich zwar noch unsicher, taumelnd, aber es fällt jetzt nicht mehr hin. Die Empfindung der Ohren erweist sich jetzt sowohl beim Durchstechen von Nadeln wie beim wiederholten Anklemmen eines Nadelhalters als vollkommen erloschen. Wird wieder in den Käfig gelegt, wo es mit halbgeschlossenen Augen liegen bleibt.

4 h. Das Thier liegt in einer Ecke des Käfigs, hat aber den Kopf nicht mehr auf den Boden desselben hingestreckt wie vorher. Auf den Zimmerboden gestellt, läuft es umher und verräth nur hier und da Spuren von Unsicherheit in der Bewegung. Durch das eine Ohr kann man ihm Nadeln stecken, ohne dass eine Schmerzensäusserung erfolgt. Als aber das andere ebenso behandelt werden soll, zuckt das Thier zusammen und wimmert. Ein geringer Grad des soporösen Zustandes ist noch um 6 Uhr 30 Min. vorhanden.

Am nächsten Morgen ist das Thier wieder vollständig hergestellt. Es fletscht die Zähne und knurrt, wenn man es neckt, indem man an den Käfig klopft u. s. w.

Nr. XXXVI. Männlicher Foxterrier. Ausserordentlich lebhaft. 6410 g schwer. Wässrige Lösung von Epiosinchlorid, die in 15 ccm 1 g (= 6,67 Proc.) enthält. Der Blutdruck wird mittelst einer in die Carotis eingebundenen Canüle durch ein Hürthle'sches Federmanometer aufgezeichnet. Es wird vor der Injection eine Normalcurve aufgenommen.

11 h. 40 m. Intravenöse Injection von 2 ccm (= 0,134 Substanz). Es erfolgt während der Injection ein tiefer Athemzug. Keinerlei Aufregungserscheinung. Erhöhte Speichelsecretion.

11 h. 45 m. Sensibilität der Ohren vollkommen erloschen. Man kann Nadeln hindurchstechen oder einen Nadelhalter an verschiedenen Stellen anklemmen, ohne dass das Geringste erfolgt, weder Schmerzäusserung, noch Bewegung des Körpers. Ebenso kann man ihm eine Nadel quer durch die Nase stecken, ohne dass irgend eine Reaction von Seiten des Thieres erfolgt. Dabei sind die Augen offen und der Cornealreflex, wenn auch abgeschwächt, erhalten. Man kann ihm das eine oder andere Bein vom Brett losbinden, der Hund lässt es in der Lage, in welcher es sich befand, und macht keinen Versuch, sich zu befreien. Er zittert und wird deshalb mit einem Tuche bedeckt. Uebrigens zitterte er etwas auch schon vor der Injection.

12 h. Aufnahme einer Blutdruckcurve.

12 h. 40 m. Aufnahme einer zweiten Blutdruckcurve. Beide zeigen im Vergleich zur Normalcurve eine geringe aber deutliche Zunahme des Blutdruckes.

12 h. 50 m. Sensibilität der Ohren noch immer vollkommen erloschen. Beim Zunähen der Halswunde erfolgt nicht die geringste Schmerzensäusserung. Als dem Hunde die Fesseln der Hinterbeine gelöst werden, zieht er diese sofort an und macht Anstrengungen, sich zu befreien. Auf die Füsse gestellt, läuft er munter umher. Aber die Gefühllosigkeit der Ohren erhält sich noch längere Zeit.

3 h. 30 m. Mit den Fingern in die Ohren gekniffen, wimmert er jetzt und macht energische Abwehrbewegungen mit dem Kopfe.

Am folgenden Tag ist das Thier wieder ganz gesund. Der Harn enthält weder Eweiss noch Zucker, noch Gallenfarbstoff.

Nr. XXXVII. Männlicher Schäferhund. Gewicht 10210 g. Aeusserst bissiges und unangenehmes Thier. Bei dem Versuch, es aus dem Käfig zu nehmen, versetzt es mir einen Biss in die Hand, dessen Spur noch nach Monaten zu sehen war. Dieselbe Epiosinlösung wie zu vorhergehendem Versuch. Es wird vor der Injection der Blutdruck in der linken Carotis mit einem Hürthle'schen Federmanometer aufgezeichnet.

11 m. 35 m. Injection von 2,5 ccm (= 0,234 Substanz) in die linke Vena jugul. ext.

11 h. 40 m. Lässt Harn. Empfindungen in beiden Ohren vollkommen erloschen. Die Empfindlichkeit war vor der Injection geprüft worden. Sie war im Vergleich mit der anderer Hunde nicht sehr gross. Aber natürlich konnte man nicht, wie das jetzt der Fall ist, Stecknadeln hindurchstecken oder einen Nadelhalter daran klemmen, ohne dass eine Zuckung oder eine Schmerzensäusserung erfolgte. Athmet ruhig. Zittert gar nicht. Befreit man eines seiner Beine von der Fessel, mit der er an das Brett gebunden ist, so macht der Hund keine spontane Bewegung damit, geschweige denn einen Versuch, sich zu befreien.

11 h. 50 m. Da er jetzt, mit dem Nadelhalter in ein Ohr geklemmt, leise wimmert, werden noch 2 ccm (= 0,134 Substanz) in die Vene injicirt.

Er hat jetzt im Ganzen 0,368 g bekommen.

Sehr bald nach der Injection vollkommene Unempfindlichkeit beider Ohren. Cornealreflex deutlich herabgesetzt und verlangsamt. Man kann ihm eine Nadel quer durch die Nase stecken, ohne dass die geringste Schmerzensäusserung erfolgt.

12 h. 2 m. Aufnahme einer Blutdruckcurve. Sie zeigt eine geringe Erhöhung des Druckes an.

Beide Ohren immer noch unempfindlich beim Klemmen mit dem Nadelhalter. Auch der den Blutdruck aufzeichnende Hebel verändert dabei seine Bewegungen nicht im Geringsten.

12 h. 15 m. Der Hund fängt an am ganzen Körper zu zittern. Unempfindlichkeit der Ohren vollkommen. Wird ein Bein von der Schlinge gelöst, mit der es befestigt ist, so erfolgt keine spontane Bewegung. Jetzt erst bemerke ich, dass das Maul mit klarem Speichel angefüllt ist, der auf den Tisch herabtropft und dort bereits eine kleine Lache gebildet hat. Eine stärkere Röthung der Bauchhaut, wie man sie nach Morphininjection beobachtet, wird nicht wahrgenommen.

12 h. 30 m. Es wird eine zweite Blutdruckcurve aufgenommen, die

beweist, dass sich der Blutdruck seit 12 Uhr 2 Minnuten nicht verändert hat.

12 h. 45 m. Das Thier wird von seinen Fesseln befreit. Trotzdem bleibt es während der Unterbindung der Gefässe, Abnahme der Canülen und Zunähen der Hautwunde unbeweglich liegen.

Auf den Zimmerboden gestellt und zum Gehen genöthigt, schreitet der Hund unsicher und langsam vorwärts, taumelt und rempelt die verschiedenen Tischbeine an. Lässt alsbald Harn und Koth. Die Empfindlichkeit der Ohren ist noch vollkommen erloschen.

3 h. 30 m. Der Hund liegt matt und apathisch im Käfig, den Kopf auf den Boden hingestreckt. Mit dem Nadelhalter in die Ohren geklemmt, wimmert er leise. Die Sensibilität beginnt also zurückzukehren.

5 h. 5 m. Der Gang des Thieres ist immer noch unsicher. Es kriecht furchtsam in die dunkeln Winkel und unter die Tische. Aber bei dem Versuch, es zu packen, schnappt es nach der greifenden Hand und fletscht mit den Zähnen. In den Käfig zurückgebracht, legt es sich ruhig nieder. Es bellt nicht, wie vor dem Versuch, wüthend, wenn man an den Käfig tritt.

6 h. 45 m. Sitzt aufrecht im Käfig, bellt wüthend und fletscht die Zähne, wenn ich an den Käfig herantrete und auf den Deckel klopfe. Es ist also wieder vollständig normal.

Der Harn dieses und des folgenden Tages enthält weder Eiweiss noch Zucker, noch Gallenfarbstoff.

Nr. XXXVIII. Derselbe Foxterrier wie zu den Versuchen XXIV und XXV. Dieselbe Epiosinlösung wie zu Versuch XXXVII. Der Harn des Hundes enthält weder Eiweiss noch Zucker, noch Gallenfarbstoff.

Um Athmungscurven aufnehmen zu können, liess ich den Hund durch eine Trachealcanüle athmen, die mit einem Marey'schen Tambour in Verbindung stand. Zwischen beiden war eine 6 Liter fassende Flasche eingeschaltet.

4 h. 15 m. Ausführung der Tracheotomie, Einführung von Canülen in die Trachea und die linke Vena jugul. ext.

5 h. Es wird eine normale Athemcurve aufgenommen. Thier sehr unruhig, zittert. Athmung sehr unregelmässig.

5 h. 10 m. Injection von 4 ccm (= 0,2522 Substanz) in die linke Vena jugul. ext.

5 h. 15 m. Sensibilität der Ohren erweist sich als vollkommen erloschen.

5 h. 20 m. Erhält noch 2 ccm (= 0,1261 Substanz). Es treten klonische Muskelzuckungen auf. Reichlicher Speichelfluss. Auch etwas Harn wird gelassen.

5 h. 30 m. Noch 2 ccm (= 0,1261 Substanz). Im Ganzen hat das Thier 0,5064 g Epiosinchlorid erhalten. Die klonischen Muskelzuckungen nehmen zu. Es wird daher auf die Aufnahme einer Athmungscurve verzichtet.

5 h. 50 m. Das Thier wird von den Fesseln befreit und auf den Zimmerboden gestellt. Es kann nicht gehen, sondern gleitet mit den Beinen nach aussen, so dass es mit dem Bauch den Boden berührt. Oder es fällt beim Versuch zu gehen auf die Seite. Klonische Muskelzuckungen, namentlich der Nackenmusculatur. Defäcation. Sensibilität, wie vorher mit

Nadelstichen und Nadelhalter geprüft, vollkommen erloschen. Man kann ihm eine Nadel quer durch die Nase stecken, ohne dass eine Schmerzensäusserung erfolgt.

6 h. 15 m. Die Zuckungen nehmen ab. Es liegt ruhig in einer Ecke des Käfigs. Reagirt nicht auf Zurufen.

7 h. Die Zuckungen haben fast ganz nachgelassen. Das Thier liegt ruhig auf einer Seite. Sensibilität der Ohren noch immer vollkommen erloschen.

Am nächsten Tage ist die Sensibilität der Ohren zurückgekehrt. Schon beim leisen Kneifen derselben mit den Fingern wimmert es und macht Abwehrbewegungen mit dem Kopfe. Der Harn enthält kein Eiweiss, keinen Zucker und keinen Gallenfarbstoff.

Nr. XXXIX. Dachshund, 6560 g schwer. Sehr empfindlich. Kneift man ihn mässig stark mit den Fingern in die Ohren, so heult er laut auf. Zehnprocentige Lösung von Epiosinchlorid. Zur Aufnahme von Athmungscurven dient dieselbe Vorrichtung wie zum vorhergehenden Versuch.

11 h. 20 m. Einlegung von Canülen in Trachea und Vena jugul. ext. beendigt.

11 h. 40 m. Aufnahme einer Normalathmungscurve.

11 h. 50 m. Do.

11 h. 55 m. Injection von 2 ccm (= 0,2 Substanz) in die Vene.

Unmittelbar darauf Defäcation und Speichelfluss. Sensibilität der Nase und Ohren vollkommen erloschen. Man kann ihm das eine oder andere Bein von der Fessel befreien, ohne dass eine spontane Bewegung erfolgt.

12 h. 1. Athmungscurve aufgenommen.

12 h. 3 m. 2. Athmungscurve aufgezeichnet. Beide Curven lehren, dass die Athmung langsamer, flacher und regelmässiger geworden ist, als vor der Injection.

12 h. 8 m. Der Hund fängt wieder an zu wimmern, wenn man ihn mit dem Nadelhalter in ein Ohr kneift.

12 h. 10 m. Noch 2 ccm (= 0,2 Substanz) injicirt. Bald darauf fängt das Thier an zu zittern.

12 h. 25 m. Empfindlichkeit der Ohren nicht vollkommen erloschen. Klemmt man den Nadelhalter an ein Ohr, so zuckt der Hund leicht. Durch die Nase können Nadeln gestochen werden, ohne dass eine Reaction erfolgt.

12 h. 30 m. Erhält noch 2 ccm (= 0,2 Substanz). Im Ganzen hat das Thier jetzt 0,6 ccm bekommen. Zuckungen und Unruhe desselben dauern fort.

1 h. Gefässe unterbunden, Canülen entfernt, Wunde geschlossen. Das Thier vermag nicht zu gehen. Auf den Boden des Zimmers gesetzt, bleibt es auf dem Bauche liegen. Später legt es sich auf die Seite. Sensibilität der Ohren, mit Nadelstichen und Nadelhalter geprüft, vollkommen erloschen. Auch in die Nase lässt es sich mit Nadeln stechen, ohne eine Schmerzensäusserung vernehmen zu lassen. Es zittert am ganzen Körper aber bedeutend schwächer, als der Foxterrier in Versuch XXXVIII. Es schien mir, als ob durch heftige und plötzliche Geräusche diese klonischen Zuckungen ausgelöst, resp. verstärkt würden. Es böte dieses Verhalten eine gewisse Analogie zu der bekannten Schreckhaftigkeit der mit Morphium vergifteten Hunde. Durch Vorwärtsstossen zum Gehen gezwun-

gen, kriecht der Hund nur ungeschickt eine kurze Strecke und bleibt dann liegen.

3 h. 30 m. Liegt ruhig im Käfig. Die klonischen Zuckungen haben vollständig aufgehört. Aus dem Käfig herausgenommen und auf den Boden des Zimmers gestellt, läuft der Hund jetzt, aber noch etwas taumelnd umher. Er kommt auf mich zu, wenn ich ihn anlocke. Sensibilität von Ohren und Nase, in bewährter Weise mit Nadelstichen und Nadelhalter geprüft, erweist sich als noch vollkommen erloschen.

6 h. 30 m. Liegt ruhig auf einer Seite. Taumelt noch etwas beim Gehen. Empfindlichkeit der Ohren noch vollkommen erloschen.

Am nächsten Tag ist das Thier wieder hergestellt. Die Empfindlichkeit der Ohren ist zurückgekehrt.

Nr. XL. Foxterrier, 8760 g schwer. Sehr empfindlich. Heult laut, wenn man ihn mit den Fingern in die Ohren kneift. In die linke Vena jugul. und die linke Carotis werden Cantilen eingebunden. Letztere wird mit dem Quecksilbermanometer eines Kymographions verbunden.

4 h. 50 m. Operation beendigt. Aufnahme einer Normalblutdruckcurve.

5 h. 10 m. Intravenöse Injection von 3 ccm einer 9 procent. Lösung von Epiosinchlorid (= 0,27 g). Bald darauf ist die Sensibilität der Ohren, geprüft mit Nadelhalter und Nadelstichen, vollkommen erloschen.

5 h. 15 m. Aufzeichnung einer Blutdruckcurve. Fängt an zu wimmern. Die Sensibilität der Ohren trotzdem vollkommen erloschen.

5 h. 25 m. Es wird noch 1 ccm (= 0,09 Substanz) injicirt. Heult und wimmert. Lässt Harn.

5 h. 30 m. Wimmert spontan. Aber trotzdem erfolgt kein Schmerzenslaut, wenn die Ohren mit dem Nadelhalter gequetscht werden.

5 h. 45 m. Aufzeichnung einer 2. Blutdruckcurve. Sie zeigt, wie die erste, keine deutliche Veränderung in der Höhe des Blutdruckes im Vergleich zu der Normalcurve. Dagegen sind die respiratorischen Schwankungen des Blutdruckes nach der Injection des Epiosins sehr viel flacher und regelmässiger als vorher.

6 h. Heult immer noch gelegentlich spontan, scheinbar anfallsweise, abwechselnd mit langen Pausen vollkommener Ruhe. Trotzdem ist die Sensibilität der Nase und der Ohren complett erloschen. Cornealreflex erhalten.

6 h. 3 m. Aufzeichnung einer weiteren Blutdruckcurve, die im Grossen und Ganzen dasselbe Verhalten zeigt, wie die beiden vorangehenden.

6 h. 20 m. Wird von den Fesseln befreit. Während des Zunähens der Wunde erfolgt kein Schmerzenslaut. Auf den Zimmerboden gestellt, schreitet das Thier taumelnd vorwärts, fällt aber nicht hin. Defäcation. Keine Spur von klonischen Zuckungen. Empfindlichkeit der Ohren vollkommen erloschen. Klemmt man ihm einen Nadelhalter an ein Ohr, so äussert der Hund keinen Schmerzenslaut, schüttelt nicht einmal den Kopf, sondern schleift beim Gehen das Instrument ruhig mit sich fort.

6 h. 50 m. Im Ganzen Status idem. Nur ist der Gang etwas sicherer. Empfindlichkeit der Ohren noch vollkommen erloschen.

Am nächsten Morgen ist der Hund wieder vollständig gesund. Blickt lebhaft um sich und setzt mit einem Sprung aus dem Käfig, als ich den Deckel desselben aufhebe. Empfindlichkeit der Ohren zurückgekehrt.

Kneift man diese nur leise mit den Fingern, so fängt er an zu wimmern und macht Abwehrbewegungen mit dem Kopf.

Der klare Harn enthält weder Eiweiss, noch Zucker, noch Gallenfarbstoff. Auch am nächsten Tage ist der Harn frei von diesen Substanzen.

Der letzte Hund (Versuch Nr. XL) zeigte sich von allen bisher untersuchten am renitentesten gegen die Wirkung des Epiosins. Die allgemeine Benommenheit war sehr gering, aber dafür war auch das Krampfstadium nur eben noch durch bald vorübergehendes Zittern angedeutet. Dagegen war die Schmerzempfindlichkeit vollkommen erloschen, trotzdem es sich um ein sehr sensibles Thier handelte.

Ueberblickt man die Gesammtzahl der an Hunden angestellten Versuche, so imponirt als Grundwirkung des Epiosins die Abstumpfung der Schmerzempfindlichkeit. Dieselbe tritt am frühesten von allen Symptomen auf und überdauert sie alle. Das Erlöschen der Schmerzempfindung ist begleitet von einem Zustand allgemeiner Benommenheit, der sich in der Unterbrechung, resp. Einschränkung spontaner Bewegungen und ungeschickter Ausführung derselben bekundet. Aber dieser Zustand geht nie in vollkommenen Schlaf über. Wird die Dosis gesteigert, um einen solchen zu erzwingen, so treten convulsivische Muskelzuckungen auf, deren Beginn durch leises Zittern angedeutet wird. Der Cornealreflex blieb in allen Fällen erhalten, wenn auch häufig abgeschwächt und verlangsamt. Auf die Veränderung der Pupillen wurde leider nicht geachtet, jedenfalls waren sie nie auffällig eng. Von bemerkenswerthen Wirkungen auf den Intestinaltractus sind die regelmässig eintretende Kothentleerung sowie der meist beobachtete Speichelfluss zu nennen. Wiederholt trat gleichzeitig mit der Defäcation Harnentleerung auf. Der Einfluss des Epiosins auf die Blutbewegung ist nicht bedeutend und durch eine Steigerung des Blutdruckes charakterisirt, von der noch im Einzelnen festzustellen ist, auf welchen Factoren sie beruht. Die Athmung wird nach Injection von Epiosin langsamer und flacher.

Betrachtet man die Wirkung des Epiosins in ihren Hauptzügen, so springt ihre Aehnlichkeit mit derjenigen des Morphins in die Augen. Die geringere schlafmachende Wirkung zusammen mit dem raschen Eintritt von Krämpfen nähert das Epiosin dem Codein (Methylmorphin). Aber dieses bewirkt an Hunden meistens nur Krämpfe. Die beobachtete Kothentleerung (und Harnentleerung) widerspricht nicht einer Analogie mit dem Morphium, welches Hunden intravenös beigebracht, dasselbe hervorruft. Die Art der narkotischen Wirkung des Epiosins trennt es deutlich von jener Gruppe der Narcotica, als

deren Prototyp das Chloralhydrat gelten kann. Diese erzeugen Schlaf, ohne dass zuvor die analgetische Wirkung sich in dem Grade, wie es für das Morphin und seine Derivate charakteristisch ist, geltend macht. Ausser der Wirkung auf das Sensorium hat das Epiosin mit dem Morphin diejenige auf die Athmung gemein. Sie wird von beiden verlangsamt und abgeflacht. Vom Morphin unterscheidet sich dagegen das Epiosin durch seine blutdruckerhöhende Kraft. Denn der unmittelbare Einfluss des Morphins auf die Blutbewegung, soweit sie sich durch Veränderung des Druckes bekundet, ist meist nur sehr unbedeutend, und wo er sich in stärkerem Grade geltend macht, bethätigt er sich in entgegengesetztem Sinne. Ferner wird durch Morphin die Pulsfrequenz erheblich verlangsamt, durch Epiosin nicht. Nach intravenöser Injection von Morphin treten bei Hunden hochgradige Aufregungserscheinungen auf, die man bei Katzen auch nach subcutaner Application grosser Dosen beobachten kann. Das Epiosin ruft solche Erscheinungen gar nicht, oder nur in sehr zweifelhafter Art hervor. Schliesslich ist die Wirkung des Epiosins von derjenigen des Morphiums in so zu sagen quantitativer Hinsicht verschieden. Von ersterem ist eine erheblich grössere Dosis erforderlich, ehe die Schmerzempfindlichkeit vollkommen erlischt.

In meinen Versuchen, mit Ausnahme eines (Nr. XXXIV), ist das Epiosin intravenös applicirt worden. Denn da ein Hund nach subcutaner Injection von 0,25 keine deutliche Wirkung zeigte und ich das mir zur Verfügung stehende Epiosin nicht verschwenden wollte, verzichtete ich zunächst auf weitere derartige Versuche.

Die deutliche, schmerzlindernde Wirkung des Epiosins bei offenbar ausserordentlich geringer Giftigkeit lässt es zu praktischer Verwendung bei Menschen geeignet erscheinen. Ich habe daher einige Versuche an mir selbst angestellt:

Nr. XLI. Von einer 2,7 procentigen Lösung nahm ich eines Abends 10 Tropfen (= 0,0135 Epiosin. hydrochlor.). Es trat keine Wirkung ein.

Nr. XLII. An einem anderen Tage nahm ich von derselben Lösung 20 Tropfen (= 0,027 Substanz). Ich konnte keine Wirkung verspüren.

Nr. XLIII. Nehme an einem dritten Tage (2 Uhr 30 Min.) 30 Tropfen derselben Lösung (= 0,04 Substanz). Nach einer halben Stunde tritt ein deutliches Müdigkeitsgefühl auf, zu dem sonst keine Ver anlassung ist Dieses Müdigkeitsgefühl nimmt im Laufe des Nachmittags erheblich zu. und verschwindet erst gegen 9 Uhr.

Nr. XLIV. An einem vierten Tage nahm ich 0,045 Epiosin. hydrochloric. Es trat dieselbe Wirkung ein wie im vorhergehenden Versuch.

Nr. XLV. Nehme eines Abends 5 Uhr 30 Min. 0,1 Epiosin. hydrochloricum. Es tritt nach etwa einer halben Stunde ausgesprochenes Müdig-

keitsgefühl ein. Aber ich schlafe, trotzdem ich ruhig auf dem Sopha liege, nicht ein. Irgendwelche Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen u. s. w. werden nicht wahrgenommen. Die Pulsfrequenz bleibt unverändert.

Zum Vergleich werden mehrere Selbstversuche mit Morphin. hydrochloric. angestellt.

Nr. XLVI. Nehme 2 Uhr 10 Min. 0,01 Morphin. hydrochlor. in Wasser gelöst innerlich. Erst gegen 5 Uhr 30 Min. macht sich ein deutliches Müdigkeitsgefühl geltend, das etwa eine Stunde anhält. Es war weder so stark, noch so anhaltend wie das nach 0,04 Epiosin. hydrochloric. beobachtete.

Nr. XLVII. Nehme um 2 Uhr 0,015 Morphin. hydrochloric. in Wasser gelöst. 2 Uhr 30 Min. beginne ich müde zu werden. Lege mich auf das Sopha, schlafe aber, trotzdem ich die Augen geschlossen habe und vollkommene Ruhe um mich herrscht, nicht ein. Gegen 6 Uhr schwindet das Müdigkeitsgefühl.

Während der Morphiumwirkung war die Zahl der Pulsschläge von 60 (in der Norm) auf 40 herabgegangen.

Diese 0,015 g Morphin. hydrochloric. haben auf mich sicherlich nicht stärker gewirkt als 0,1 Epiosin. hydrochloric.

Herr Dr. Winternitz, Assistent an der hiesigen medicinischen Klinik, hatte auf meine Bitte die Liebenswürdigkeit, Epiosin. hydrochloric. in wässriger Lösung mehreren Patienten per os zu verabreichen. Er theilte mir über die Wirkungen Folgendes mit:

„Die wirksame Dosis für den Erwachsenen (Mann) beginnt bei circa 0,1 g Epiosin. hydrochloric. In Dosen von 0,1 bis 0,13 g hat es eine beruhigende und schlafmachende Wirkung geäussert, wie folgende Fälle zeigen:

„Friedel (Bronchitis diff. tuberculosa) hat nach 0,12 gut geschlafen, etwa wie nach 0,03 Dionin. Sonst war sein Schlaf durch Husten stark gestört.

Eilert. Hat eben Cholangitis überstanden, hat noch Schmerzen und schläft schlecht. Nach 0,13 gut geschlafen, aber erst 2 Stunden nach Einnahme eingeschlafen.

Bierbach. Phthisis pulmonum. Nach 0,1 sehr gut geschlafen. Bald nach Einnahme müde geworden und eingeschlafen.

Schlemmer. Bronchitis. Sehr fest geschlafen, nur 2 Mal aufgewacht, früh nicht zum „Erwecken".

„Uebereinstimmend wurde über den stark kratzenden Geschmack geklagt, doch fand ich, dass derselbe durch Milch gut gedeckt wird."

„Nach- oder Nebenwirkungen habe ich in keinem Falle beobachtet. Ich möchte glauben, dass die Versuche zu weiterer Anwendung, bezw. Erprobung des Mittels berechtigen."

XXIV.

Aus dem Institut für Pharmakologie der Kaiserl. Universität Moskau.

Über die Zersetzung des Jodkaliums im Organismus durch Nitrite.

Von

A. Stepanow.

Die indifferenten chemischen Eigenschaften des Jodkaliums in Betreff der einzelnen Bestandtheile des thierischen Organismus liessen schon bei den ersten Versuchen, die Wirkung desselben zu erklären, eine Zersetzung desselben im Organismus voraussetzen.[1]) Da aber das frei werdende Jod sofort gebunden wird durch die Eiweiss- und andere Stoffe des Organismus[2]), so erwiesen sich bis jetzt alle Versuche als erfolglos, die Hypothese über die Zersetzung des Jodkaliums experimentell zu erklären.[3]) Aus diesem Grunde waren alle Bemühungen der Pharmakologen darauf gerichtet, wenigstens die Bedingungen festzustellen, welche diese Zersetzung im Organismus möglich machen. So z. B. wurde durch C. Binz[4]) die bekannte Theorie aufgestellt, dass die Zersetzung des Jodkaliums im thierischen Gewebe unter dem Einfluss des durch das Protoplasma activirten Sauerstoffs und der Kohlensäure zu Stande komme. Dr. Kämerer[5]) erklärte die Zersetzung des Jodkalismus im Blut unter dem Einfluss des Blutsauerstoffs, während eine ähnliche Meinung auch von Buchheim[6]) ausgesprochen wurde. Spätere Untersuchungen[7])

1) Neues Repert. d. Pharmacie 23, 8. Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. (von Virchow), Bd. 62, S. 124.

2) Magendi, L'union med. 1852; Blondlot. Recherches sur la degestion des matières amylacées. Nancy 1853. Meissner, Untersuchung über d. Sauerstoff. Hannover 1863. Berg, Beiträge zur Pharmak. und Toxikol. der Jodpräparate. Dorpat 1875.

3) Schmiedeberg, Grundriss der Arzneimittellehre. Issersohn, Maly Jahresber. 1886. S. 97. Monnikendam, Maly Jahresber. 1886, S. 97.

4) Binz, Virchow's Archiv 62, 124.

5) Virchow's Archiv 59, 459.

6) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. III, 109.

7) Binz, Virchow's Arch. 62, 130. Ol. Hammarsten, Lehrbuch der physiol. Chemie. 3. Aufl. Wiesbaden 1895.

über die Indifferenz des Blutsauerstoffs widerlegten jedoch diese Meinung. Ungeachtet einiger Widersprüche[1]) behielt in der Pharmakologie die Meinung von Binz eine dominirende Bedeutung, welche möglicherweise auch in der Zukunft noch eine Stütze finden wird durch die Entdeckung von bisher unbekannten Fermenten.

Die klarste Vorstellung erhalten wir von der Zersetzung des Jodkaliums durch die Schleimhäute der Athmungswege in Folge der Aehnlichkeit zwischen dem toxicologischen Verlauf der Wirkung des freien Jods und seiner Salze. Diese Zersetzung wurde schon im Jahre 1866 von Buchheim und Sartisson[2]) durch die Anwesenheit von Nitriten (Schönbein[3]) zu erklären versucht, welche in Gegenwart der Kohlensäure das Jodkalium zu zerlegen im Stande sind. Zu demselben Resultat gelangten auch Buchheim[4]), Ehrlich[5]), Röhmann und Malachowsiky[6]) und schliesslich Binz[7]), welcher, parallel mit seiner Theorie über die Zersetzung des Jodsalzes durch das Protoplasma unter Mitwirkung der Kohlensäure, auch die Einwirkung der Nitrite der Schleimhaut der Athmungswege anerkennt.

Die Entdeckung der Anwesenheit von Nitriten im Schweiss durch Röhmann[8]) und die saure Reaction der Hautdrüsensecrete giebt die Möglichkeit, dieselbe Theorie über die Einwirkung der Nitrite zur Erklärung der Zersetzung des Jodkaliums an der Haut heranzuziehen.[9])

Die Anwesenheit von Nitriten im Speichel und die saure Reaction des Magensaftes bewogen mich[10]), die Zersetzung des Jodkaliums im Magen ebenfalls durch die Einwirkung von Nitriten zu erklären. Auf diese Erscheinung wird übrigens schon durch die Versuche von Külz[11]) hingewiesen.

Der Nachweis von Nitriten im Pankreassaft durch mich[12]) gab

1) Gaglio, Maly Jahresber. 1887, S. 93; Pfeffer, Ueber Oxydationsvorgänge in leb. Zellen. Ber. d. deutsch. botan. Gesellsch. 1889. VII, Heft 2.

2) Sartisson, Ein Beitr. z. Kenntn. d. Jodkaliumwirkung. Diss. Dorpat 1866.

3) Journal f. prakt. Chemie 86, 151.

4) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. III, 109.

5) Charité-Annalen, X. Jahrg.

6) Therap. Monatshefte 1889. Juli. S. 301.

7) Vorlesungen d. Pharmakol. 1891.

8) Zeitschr. f. phyisol. Chemie, Bd. 5, S. 233.

9) Binz, Vorles. über Pharmakol. G. F. Duffey, The Dublin Journal of med. Science 1880, 213 (bei Binz).

10) (Russisch) Archiv f. Pathol. von Podwisozky XI, 46.

11) Archiv f. Biologie 23, 460. 12) l. c. Russisch. Archiv f. Pathol.

die Möglichkeit, auf eine derartige Zersetzung auch im Duodenum zu schliessen, in welchem (zugleich mit dem sauren Magensafte) das Jodkalium mit dem Saft der Pankreasdrüse in Berührung kommt.

Die vorliegende Arbeit hatte den Zweck, die Anwesenheit von Nitriten in den inneren Organen des Thierkörpers überhaupt festzustellen. Hierzu wurde ich angeregt durch die Arbeiten von Schönbein[1]), Sartisson[2]), Gscheidlen[3]), Barth[4]), Röhmann[5]), Weyl[6]), Gossel[7]) und Neuffer[8]), welche zeigten, dass der Organismus die Fähigkeit hat, Nitrate zu reduciren.

Zur Bestimmung der Nitrite benutzte ich die Reaction von Gries[9]) mittelst Sulfanilsäure und α-Naphtylamin. Zur Ansäuerung der Lösung diente mir Essigsäure, auf den Vorschlag von Ilosvay und Lunge.[10]) Alle Gegenstände und Reagentien, die bei den Versuchen benutzt wurden, unterwarf ich einer Vorprüfung auf die Abwesenheit von Nitriten.

Zu den Versuchen dienten Kaninchen und Hunde, da bei diesen Thieren der Nitratstoffwechsel mit dem des Menschen ähnlich ist.[11])

In folgenden Organen wurde von mir die Anwesenheit von Nitriten festgestellt: in der weissen Hirnsubstanz, im Lungengewebe, in den Bronchien, in der Parotis, im Dünndarm, in der Medullarsubstanz der Niere, in den suprarenalen Drüsen, den Testikeln und den Lymphdrüsen.

Die Abwesenheit von Nitriten wurde festgestellt: in der grauen Hirnsubstanz, in der Leber, im Magen, der Milz, der braunen Substanz der Nieren, den Muskeln und im Blut.

In Folgendem sollen die Resultate einiger Versuche kurz angeführt werden:

Versuch 1. Kaninchen, durch Cyankalium getödtet. Auszüge der Lungen und der Bronchien gaben die Reaction auf Nitrite.

Versuch 2. Kaninchen durch Cyankalium getödtet. Abwesenheit von Nitriten in der Leber, Reaction auf Nitrite im Pankreas.

---

1) Journ. f. prakt. Chemie 84, 202. Zeitschr. f. Biologie III, 337. 86, 151.
2) Sartisson. l. c.
3) Archiv f. gesammte Physiol., Bd. VIII, S. 506.
4) Tox. Untersuch. über d. Chilisalpeter. Bonn 1879.
5) Zeitschr. f. physiol. Chemie V, S. 283.
6) Virchow's Archiv 101, S. 175. 105, S. 187.
7) Die Nitrate des Thier- und Pflanzenkörpers. Berlin 1886.
8) Ueber das Verschwinden von Salpetersäure im Stoffwechsel. Diss. Würzburg 1898. 9) Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. VII, 426.
10) Zeitschr. f. anal. Chemie XXXIII, 222.
11) Gossel und Röhmann. l. c.

Versuch 4. Kaninchen, erhielt drei Tage je 0,3 g Natriumnitrat, dann durch Cyankalium getödtet: im Blut — negatives Resultat, Lunge — positives Resultat auf Nitrite.

Versuch 8. Hund, durch Cyankalium getödtet. Lunge — Anwesenheit von Nitriten, Testikeln — ebenfalls, Leber und quergestreifte Muskeln — keine Nitrite.

Versuch 11. Hund, durch Cyankalium getödtet. Auszug aus der Rindensubstanz der Niere — keine Nitrite; aus dem medullaren Theil — positives Resultat. Lunge — ebenfalls positives Resultat.

Versuch 18. Kaninchen (515 g). Unter die Haut 1 g Natriumnitrat; nach Verlauf von einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Auszug aus dem Gehirn — Anwesenheit von Nitriten; aus der Lunge — ebenfalls. Ein Theil der Rindensubstanz der Niere gab negatives Resultat, ein Theil der Medullarsubstanz dagegen positives Resultat. Auszug aus der Leber gab die Reaction auf Nitrite.

Dieser letzte Versuch wurde mit demselben Erfolg wiederholt. Die Anwesenheit von Nitriten in der Leber könnte man in diesem Falle durch die grosse Menge des eingeführten Nitrats erklären. Da die reducirende Kraft der Leber verhältnissmässig gross ist[1]), so kann bei kleinen Mengen von Nitrat (wie bei den vorhergehenden Versuchen) das bei der Reduction des Nitrats als Zwischenproduct auftretende Nitrit nicht nachgewiesen werden.

Versuch 26. Kaninchen, erhielt während 3 Tage Milch (welche, wie bekannt, keine Nitrate enthält). In die Vena dorsalis pedis 1,0 g Natriumnitrat eingeführt; nach einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Lunge und Parotis gaben die Reaction auf Nitrite; Blut dagegen — keine Reaction.

Versuch 27. Hund, in die Vena dorsalis pedis eine Lösung von 5,0 g Natriumnitrat eingeführt und nach einigen Stunden durch Cyankalium getödtet. Lunge — positives Resultat, Parotis — ebenfalls, Lymphdrüsen (aus der Leistengegend) — ebenfalls.

Röhmann hat die Meinung ausgesprochen, dass die Abwesenheit von Nitriten im Harn durch die saure Reaction desselben bedingt sei. Meine Versuche zeigten indessen, dass auch bei alkalischer Reaction der Harn keine Nitrite enthält.

Versuch 28. Eine Person, bei welcher der Speichel eine deutliche Reaction auf Nitrite gab, erhielt 4,0 g Natriumbicarbonat. Der nach einer Stunde gelassene Harn hatte alkalische Reaction, enthielt aber keine Nitrite.

---

1) l. c. Zeitschr. f. physiol. Chemie V, 233.

Bei Abwesenheit von Nitraten in den Speisen erwiesen sich alle Organe frei von Nitriten.

Versuch 29. Kaninchen, 4 Tage Milchdiät (ohne Nitrate). Alle Organe und Gewebe gaben negative Resultate bei der Untersuchung auf Nitrite.

Thierische Gewebe, in welchen die Anwesenheit von Nitriten nicht festgestellt werden konnte, wurden mit Nitraten verrieben, worauf schon nach Verlauf von einigen Stunden die Reaction auf Nitrite eintrat. In den Fällen dagegen, wo das Versuchsthier durch Cyankalium getödtet wurde, trat die Reaction der Nitrate zu Nitriten nicht ein. Diese Beobachtung stimmt mit der von Schönbein[1]) mitgetheilten Thatsache überein, dass der Cyanwasserstoff schon in äusserst geringen Mengen die Reduction der Nitrate zu Nitriten durch Algen und andere organische Stoffe zu verhindern im Stande sei.

Versuch 32. Kaninchen (Milchdiät, ohne Nitrate), durch Cyankalium getödtet. Die Untersuchung der vorgenannten Organe gab negative Resultate. Ein Theil der Lunge wurde mit Natriumnitrat verrieben, wobei die Untersuchung auf Nitrite nach Verlauf von 1—2—3—6—24 Stunden erfolglos blieb.

Versuch 33. Hund (Anwesenheit von Nitraten im Futter). Tod durch Asphyxie; Untersuchung der Organe auf Nitrite blieb erfolglos. Ein Theil der Lunge wurde mit einer Lösung von Natriumnitrit verrieben und in 4 Theile getheilt.

Ein Theil wurde ohne jeden Zusatz, ein anderer Theil nach Zugabe von Chloroform (bei 17,5° C) in verschlossenen Kölbchen stehen gelassen. Die Untersuchung beider Portionen gab nach ½—1—2 Stunden negative Resultate auf Nitrite. Nach Verlauf von 3 Stunden wurde die Anwesenheit von Nitrit festgestellt. Zur dritten Portion wurde Cyankalium (ca. 0,03 g auf 30,0 g) hinzugesetzt, wobei die Reaction auf Nitrite nach 1—3—6—24 Stunden und 6 Tagen erfolglos verlief.

Von der vierten Portion wurde die Flüssigkeit abfiltrirt und Chloroform hinzugefügt, wobei nach drei Stunden in der Flüssigkeit Nitrite nachgewiesen werden konnten.

Da bei meinen Versuchen die Thiere mit Cyankalium getödtet wurden, und dieses, durch Sistirung des Reductionsprocesses, die vor der Einspritzung (resp. vor dem Tode) gebildeten Nitrite fixirt, so kann dadurch die Bildung derselben noch während des Lebens als bewiesen angenommen werden.

Die Reduction in Gegenwart von Chloroform und ebenso unter

1) Zeitschr. f. Biologie III, 325.

dem Einflusse bloss eines wässerigen Auszuges der betreffenden Organe zeugt für den fermentativen Charakter des Vorganges. Diese letztere Annahme stimmt ebenfalls mit der Beobachtung von E. Abelous und Gerard[1]) überein, welche in verschiedenen Geweben von Pferden und Kälbern ein Ferment beobachteten, welches Nitrate zu reduciren im Stande war.

Auf Grund der Anwesenheit von Nitriten in inneren Organen, kam ich zu der Schlussfolgerung, dass dieselben, zugleich mit der Kohlensäure, an der Zersetzung des Jodkaliums theilnehmen, wobei natürlich die Existenz noch anderer Agentien nicht ausgeschlossen wird, wie sie zur Erklärung der Zersetzung des Jodkaliums auf Schleimhäuten zugegeben wird.

1) Comptes rendus des Séances de l'academie des Sciences T CXXIX, 56 et 164. T CXXX, 420.

XXV.

Eine Methode zum qualitativen Nachweis von Pentosen im Harne unter Ausschluss der Glykuronsäuren.

Von

K. von Alfthan, Helsingfors.

Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harne sind verschiedene Untersuchungen publicirt worden.

Ebstein[1]) erhielt mittelst Phloroglucin und Salzsäure in 22 normalen Harnen 14 Mal eine positive Pentosenreaction sammt Absorptionsspectrum. Nach Salkowski[2]) zeigt normaler Harn immer eine leichte Andeutung dieser Reaction. Külz und Vogel[3]) fanden fast ausnahmslos im Harne sowohl von Menschen wie von Thieren eine stärkere oder schwächere Reaction. Cremer[4]) fand, dass fast jeder Harn die Reaction und das Absorptionsspectrum gab.

Ausserdem sind Fälle von Diabetes mellitus vortäuschenden Pentosurien publicirt worden, zuerst von Salkowski und Jastrowitz[5]), später von Salkowski[6]) und Blumenthal[7]) zwei Fälle, von Bial[8]) zwei Fälle und von Meyer[9]) noch ein Fall.

Dass Pentosen bei Verfütterung überhaupt leicht in den Harn übergehen, wurde von verschiedenen Forschern nachgewiesen, so von Ebstein, Tollens[10]), Cremer, Munk[11]) und Salkowski.[12])

In den Fällen, wo Pentosen im Harne direct mit der Phloroglucinreaction nachgewiesen wurden, ist die Reaction nicht eindeutig,

1) W. Ebstein, Virchow's Archiv 129. 401. 1892.
2) Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 595. 1892.
3) Külz u. Vogel, Zeitschr. f. Biol. 32. 185. 1895.
4) Cremer, Zeitschr. f. Biol. 29. 541. 1892.
5) Salkowski u. M. Jastrowitz, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 337. 1892.
6) Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 364. 1895.
7) Blumenthal, Berliner klin. Wochenschr. Nr. 26. 1895. Nr. 12. 1897.
8) Bial, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39, Heft 5 u. 6.
9) Meyer, Berliner klin. Wochenschr., Nr. 30. 1901.
10) B. Tollens, Bericht der Chem. Gesellsch. 29. 1208. 1896.
11) J. Munk, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 83. 1894.
12) Salkowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 194. 1893.

weil dieselbe auch von der Glykuronsäure und ihren Verbindungen erhalten wird. Um sicher nachweisen zu können, ob Pentosen in kleinen Mengen im Harne vorkommen oder nicht, müssten, bevor die Reaction zur Ausführung gelangt, die Pentosen von der Glykuronsäure getrennt werden.

Im Frühjahre 1900 hatte ich Gelegenheit, im Laboratorium der Kgl. Universitätspoliklinik in Berlin bei Herrn Geh. Rath Prof. Senator auf Anregung des Herrn Privatdoc. Dr. Rosin eine Untersuchung über das Verhalten des thierischen Gummis Landwehr's im Harne von Diabetischen zu unternehmen. Das Resultat ist als Dissertation[1]) in Helsingfors veröffentlicht worden.

Der Gang jener Untersuchungen war folgender.

Ich stellte zuerst aus je 1 Liter von 12 verschiedenen Tagesmengen normalen Harnes die Benzoylester dar. Sodann nahm ich je eine Tagesmenge, von fünf verschiedenen Diabetikern zur Verarbeitung, stellte aus einem Theile des Harnes gleich die Gesammtbenzoylester dar, während ein anderer grösserer Theil erst bis zum Verschwinden des Reductionsvermögens auf Kupfersulfat vergohren wurde, um darauf zur Benzoylesterdarstellung zu dienen. Sodann wurden die Ester jeder Probe für sich mit Natriumäthylat nach den Angaben von Lemaire[2]) verseift. Die verseiften Ester theilten sich hierbei in eine lösliche und eine unlösliche Portion, welche abfiltrirt wurde.

Um von anhaftendem Traubenzucker resp. Pentosen befreit zu werden, wurde der Niederschlag mehrmals bis zum Verschwinden des Reductionsvermögens auf Kupfersulfat, in Wasser gelöst und mit Alkohol gefällt.

Der Niederschlag zeigte jetzt alle Eigenschaften und Reactionen, die das thierische Gummi Landwehr's charakterisiren. Ich konnte hierbei eine theilweise ganz kolossale Vermehrung dieser in Alkohol unlöslichen Substanzen im Harne von Diabetischen nachweisen, wie die Tabellen I und II auf S. 419 zeigen, wobei allerdings zu beachten ist, dass die Substanzen noch nicht rein gewonnen werden konnten.

Nachdem der Niederschlag abfiltrirt war, wurden die Filtrate nach verschiedenen Richtungen hin näher untersucht.

Es zeigte sich hierbei, dass ich im Filtrate von den verseiften Estern aus den nicht vergohrenen Harnen jedesmal, sowohl mit

1) Verf., Ueber Benzoylester und Kohlehydrate aus normalen und aus diabetischen Harnen. Dissert. Helsingsfors 1900.

2) Lemaire, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXI, S. 451.

Phloroglucin wie mit Orcin und Salzsäure, eine positive Pentosenreaction mit Absorptionsspectrum erhielt, während diese Reaction im Filtrate aus den aus weit grösseren Mengen Harnes dargestellten Estern der vergohrenen Harne nicht erhalten wurde, oder nur als schwache Andeutung ohne Absorptionsspectrum ausfiel.

TABELLE I.

Fall Nr.	Harnmenge in 24 St. in ccm.	Spec. Gew.	Traubenzucker in %.	Traubenzuck. in Gramm.	A. Estermenge pro Tag aus unvergohrenem Harne, in Gramm.	B. Estermenge pro Tag aus vergohrenem Harne, in Gramm.	B. Estermenge mit angebrachten Correction, in Gramm.	Spec. Gew. d. vergohr. Harne	Zum Vergleich.
1	3680	1,031	6,1	224,48	349,84	21,01	17,80	1,0035	Mittelzahl Gesammtester pro Tagesmenge aus normalem Harne 8,238 Gramm.
2	2650	1,027	2,8	74,2	59,99	17,76	16,55	1,013	
3	3120	1,035	7,00	218,4	313,56	10,5	8,47	1,0055	
4	3380	1,024	2,8	94,6	118,3	18,0	17,36	1,013	
5	3600	1,015	2,0	72,0	101,84	9,1	7,91	1,007	

TABELLE II.

Fall	Thier. Gummi p. Tagesmenge aus unvergohr. Harne, in g.	Thier. Gummi p. Tagesmenge aus vergohr. Harne, in g.	Asche in % aus Ester der unvergohr. Harne.	Asche in % aus Ester der vergohrenen Harne.	Pentosenreaction bei d. unvergohr. Harnen.	Pentosenreaction bei d. vergohren. Harnen.	Zum Vergleich.
1	36,93	3,52	0,994	0,629	Positiv	Negativ	Aus 3 Tagesmengen Ester unvergohrenen norm. Harnes. Thier. Gummi 0,44 g.
2	1,20	0,346	—	0,306	do.	do.	
3	22,95	2,23	0,687	0,336	do.	Andeutg. v. Farbenreaction	
4	13,11	Spuren	0,552	0,575	do.	do.	
5	7,33	0,89	0,508	0,961	do.	do.	

In gleicher Weise erhielt ich Pentosenreaction im Filtrate der verseiften Ester des normalen Harnes.

Auch bei Diabetes insipidus habe ich[1]) in derselben Weise Pentosenreaction im Harne erhalten.

Da ich jedesmal im Filtrate der verseiften Ester aus unvergohrenem Harne Pentosenreaction erhielt, während dieselbe im Filtrate aus den verseiften Estern, die wie erwähnt aus weit grösseren Mengen vergohrenen Harnes dargestellt waren, ausblieb, glaubte ich berechtigt zu sein als wahrscheinlich anzunehmen, dass diese Reaction auf Pentosen und nicht auf Glykuronsäure zurückzuführen sei. Ich fand hierfür eine weitere Stütze in der Thatsache, dass

1) Berliner klin. Wochenschrift No. 8. 1902.

ich bei der Darstellung der Ester weit grössere Mengen von Benzoylchlorid und Natronlauge angewandt hatte, als nach Thierfelder[1]) genommen werden muss, um aus Lösungen von ungepaarter Glykuronsäure eine günstige Ausbeute von Dibenzoyl-Glykuronsäure zu gewinnen.

Es fehlte aber noch der positive Nachweis darüber:

1) ob bei Gegenwart von gepaarten Glykuronsäuren die Pentosenreactionen erzielt werden können;

2) wie die Glykuronsäure und gepaarte Glykuronsäuren sich bei der Benzoylirung und der nachfolgenden Verseifung verhalten; und

3) wie sich reine Pentosen bei den genannten Processen verhalten.

Im Winter 1900—1901 hatte ich Gelegenheit im Laboratorium des „Karolinska Institut" in Stockholm dieser Frage näher zu treten.

Von Herrn Professor Mörner wurde mir mit grösstem Entgegenkommen Urochloralsäure, sowie Euxanthinsäure zur Verfügung gestellt.

Ich verfuhr mit den Lösungen jener Säuren in genau derselben Weise, wie früher mit den Harnen, wie es die folgenden Auszüge aus den Versuchsprotocollen zeigen.

I.

Versuch mit Euxanthinsäure.

Die Euxanthinsäure in Substanz, zu der Orcinsalzsäurelösung gebracht, gab keine Reaction. Wurde aber die Euxanthinsäure erst mit concentrirter oder sehr starker Salzsäure einige Minuten gekocht, so gab die Lösung sowohl mit Orcin wie mit Phloroglucin die typische Reaction mit Absorptionsspectrum.

Bereitung der Ester.

1,08 g Euxanthinsäure wurden in 200 ccm 15 proc. Natronlauge gelöst, die Lösung mit 1500 ccm destillirten Wassers verdünnt und mit 30 ccm Benzoylchlorid geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid gewichen war. Es entstand ein geringer, gelber Niederschlag, der abfiltrirt und bis zur neutralen Reaction mit destillirtem Wasser gewaschen wurde. Der Niederschlag wurde über Schwefelsäure im Exsiccator getrocknet und gewogen. Er machte 0,11 g aus. Das Filtrat wurde nochmals in derselben Weise behandelt und hierbei noch 0,07 g Niederschlag gewonnen. Das Ganze machte also 0,18 g aus.

Ein Zweiter Versuch mit 0,25 g Euxanthinsäure und 30 ccm Benzoylchlorid, sowie 200 ccm 15% Natronlauge in 1500 cm dest. Wassers geschüttelt ergab an Niederschlag 0,10 g.

Verseifung der Ester.

0,10 g der Ester wurden während 48 Stunden in Natriumäthylat, aus 0,15 g metallischem Natrium und 96° Alkohol bereitet, verseift. Es ent-

1) H. Thierfelder, Zeitschrift für physiol. Chemie 11. 338. 1887 und 13. 275. 1889.

stand in der Flüssigkeit ein flockiger, gelber Niederschlag, der abfiltrirt und mit 96° Alkohol bis zur neutralen Reaction gewaschen wurde. Der Niederschlag gab jetzt mit Orcin und starker Salzsäure die charakteristische Pentosenreaction, welche aber weder im Filtrate, noch in dem Rückstande des bis zur Trockne eingedampften Filtrates zu erzielen war.

Im Herbst 1901 hatte ich Gelegenheit, diese Untersuchungen in der chemischen Abtheilung des physiologischen Institutes der Universität zu Berlin (Prof. Thierfelder) weiter zu verfolgen. Die Verhältnisse blieben bei wiederholten Versuchen dieselben, wie oben geschildert. Im Niederschlage nach der Verseifung der Ester konnte jedesmal mit Orcin und starker Salzsäure, sowie mit Phloroglucin und starker Salzsäure, deutliche Pentosenreaction erhalten werden, aber nicht im alkoholischen Filtrate.

Wenn der Niederschlag nach der Verseifung mit Wasser gelöst und der Lösung Salzsäure zugefügt wurde, krystallisirten aus der Lösung feine Nadeln von der Farbe und der Form der Euxanthinsäure aus. Nach längerem Kochen mit starker Säure oder mit verdünnter Säure im Papinschen Topf, zeigte die Lösung Reductionsvermögen. Die Ester waren demnach als Euxanthinsäure-Benzoylester anzusehen.

Dass die Euxanthinsäure durch Schütteln mit Benzoylchlorid bei Ueberschuss von Alkali Benzoylester bildet, haben übrigens neulich Grabe, Adens und Hejer[1]) gezeigt.

II.

Versuch mit Urochloralsäure.

Die Urochloralsäure in Substanz, zu der Orcin-Salzsäurelösung gebracht, löste sich beim Kochen mit rothvioletter Farbe. Die Lösung gab deutlich das charakteristische Pentosenabsorptionsspectrum.

Bereitung der Ester.

0,21 g Urochloralsäure wurden in 1500 ccm destillirten Wassers mit 200 ccm 15 proc. Natronlauge gelöst und mit 30 ccm Benzoylchlorid geschüttelt. Es entstand ein geringer Niederschlag, der abfiltrirt, mit destillirtem Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Der Niederschlag wog 0,12 g. Ob die Ester Urochloralsäureester oder Glykuronsäureester waren, wurde nicht näher untersucht, weil die zur Verfügung stehende Menge zu gering war.

Verseifung der Ester.

0,10 g Ester wurden während 24 Stunden mit Natriumäthylat, aus 0,10 g metallischen Natrium und 96° Alkohol bereitet, verseift. Es entstand hierbei ein Niederschlag, der zum Theil amorph, zum Theil krystallinisch aussah und abfiltrirt wurde. Wie beim Versuche mit der Euxanthinsäure gab hierbei das Filtrat keine, der Niederschlag aber mit Orcin und Salzsäure ganz deutlich die Pentosenreaction. Mit α-Naphtol und Schwefelsäure gab der Niederschlag ebenfalls Furfurolreaction. Auch in diesem Falle war somit Glykuronsäure im Niederschlage nachzuweisen, im Filtrate aber nicht.

---

1) Liebig's Annalen, Bd. 318, Heft 3, S. 364.

III.

Versuche mit Glykuronsäure.

Es wurde mir von Herrn Prof. Thierfelder mit grösstem Entgegenkommen Glykuronsäure zur Verfügung gestellt. Die Säure war in Natriumäthylat unlöslich, und gab mit Phloroglucin und Salzsäure deutliche Pentosenreaction mit Absorptionsspectrum. In heisser Orcin-Salzsäure löste sich die Säure mit violetter Farbe, der Farbstoff löste sich in Amylalkohol mit grüner Farbe und deutlich sichtbarem Absorptionsstreifen.

Versuch 1.

0,2 g Glykuronsäure wurden in 1 Liter destillirten Wassers, das mit 100 ccm 33 proc. Natronlauge versetzt war, gelöst. In die Lösung wurden 30 ccm Benzoylchlorid gebracht und bis zum Verschwinden des Geruches nach Benzoylchlorid geschüttelt. Es entstanden nur sehr geringe Spuren von Niederschlag, die abfiltrirt und mit destillirtem Wasser gewaschen wurden. Der Niederschlag wurde in warmen 96° Alkohol gelöst, und zu der Lösung eine Spur metallischen Natriums gethan. Hierbei entstand allmählich ein weisser, flockiger Niederschlag, der abfiltrirt wurde und mit Phloroglucin und Salzsäure deutliche Pentosenreaction gab, während im Filtrate keine Reaction erhalten wurde.

Versuch 2.

0,10 g Glykuronsäure wurden in 300 ccm destillirten Wassers gelöst und mit 1,2 ccm Benzoylchlorid und 1,1 ccm 33 proc. Natronlauge, — in den von Thierfelder angegebenen Molecularverhältnissen 1 : 9 : 12 — geschüttelt. Es entstand hierbei ein reichlicher Niederschlag, der abfiltrirt und mit destillirtem Wasser gewaschen, sowie nachher in warmen Alkohol gelöst wurde. Beim Zufügen von metallischem Natrium entstand allmählich ein sehr feinvertheilter Niederschlag, der abfiltrirt wurde. Das Filtrat gab jetzt keine Reaction mit Phloroglucin und Salzsäure; der Niederschlag in Wasser gelöst aber sehr intensive Reaction.

P. Mayer[1]) giebt wohl an, dass die gepaarten Glykuronsäuren im Harne keine Pentosenreaction mit Orcin und Salzsäure geben.

Bei meinen Versuchen gaben sowohl die Urochloralsäure wie sogar die schwer spaltbare Euxanthinsäure diese Reaction, wobei allerdings eine Spaltung zuerst auftritt, welches ja doch beim Ausführen der Reaction mit glykuronsäurehaltigem Harne nicht sicher zu vermeiden ist.

Ausser mit den beiden oben genannten, gepaarten Glykuronsäuren hatte ich noch Gelegenheit die Pentosenreaction mit Phloroglucin und Salzsäure mit zwei weiteren gepaarten Glykuronsäuren auszuführen. Es waren diese eine Verbindung von Thymol-piperidin-

---

1) P. Mayer, Berliner klin. Wochenschr. XXXVI. 27. 1899.

formaldehyd (Hildebrand[1]) und eine zweite von Kamphenol (Hildebrand)[2]) mit Glykuronsäure, welche beide Verbindungen nach Verfütterung von Muttersubstanzen aus Kaninchenharn gewonnen waren. Die Reaction verlief in beiden Fällen glatt nach kurzem Erwärmen. Wegen Mangel an Material konnte keine Benzoylirung vorgenommen werden. Nach den obigen Versuchen verhalten sich weiter sowohl die Glykuronsäure wie die gepaarten Glykuronsäuren, Euxanthinsäure und Urochloralsäure, beim Schütteln mit viel Benzoylchlorid und Natronlauge in grossem Ueberschuss einander ganz ähnlich. Ein Theil der Säuren scheidet sich als unlösliche Benzoylester aus, ein anderer Theil verbleibt in der Lauge. Beim Verseifen der Ester mit Natriumaethylat bilden die Säuren in Alkohol unlösliche Natronsalze, so dass nichts von ihnen in Lösung geht.

IV.

Versuche mit Arabinose.

0,10 g Arabinose gaben beim Lösen in 4000 ccm destillirten Wassers mit Phloroglucin und Salzsäure noch deutliche Pentosenreaction mit Absorptionsstreifen; bei 0,10 : 5000 war der Streifen nur schwach zu erkennen; bei 0,10 : 8000 trat bloss eine schwache Rothfärbung ohne sichtbarem Absorptionsstreifen ein. Mit Orcin und Salzsäure konnte deutliche Reaction erhalten werden in einer Lösung von 0,10 : 1000; in einer Lösung aber von 0,10 : 2000 versagte die Reaction schon. Diese Resultate stimmen mit denen von Umber[3]) überein. Umber fand nämlich, dass eine Lösung von 0,10 g Arabinose in 1000 ccm Wasser mit Orcin und Salzsäure deutliche Pentosenreaction gab, während eine Lösung von 0,10 : 10000 die Reaction nicht mehr gab.

Versuch 1.

0,05 g Arabinose wurden in 1000 ccm destillirten Wassers gelöst. Die Lösung gab Pentosenreaction mit Phloroglucin und Salzsäure. Sie wurde mit 5 ccm Benzoylchlorid und 16 ccm 33 proc. Natronlauge geschüttelt, wobei ein weisser Niederschlag entstand, der abfiltrirt und gewaschen wurde. Das Filtrat zeigte bei wiederholtem Schütteln in derselben Weise noch immer Spuren von Niederschlag. Der Niederschlag wurde in heissem 96° Alkohol gelöst und hierzu eine Spur metallischen Natriums gebracht. Die Lösung verblieb klar und gab die Phloroglucinreaction.

Versuch 2.

0,10 g Arabinose in 1000 ccm destillirten Wassers wurde mit 10 ccm Benzoylchlorid und 30 ccm 33 proc. Natronlauge geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltrirt. Das Filtrat gab noch Phloroglu-

1) Hildebrand, Arch. f. experim. Pharm. u. Path., Bd. 44. 1900.
2) Hildebrand, Zeitschr. f. phys. Chemie, Heft X. 1901.
3) F. Umber, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 43, Heft 3 u. 4.

cinreaction und wurde nochmals in derselben Weise behandelt. Dieses Filtrat gab mit Phloroglucin nur Farbenveränderung, aber keinen Absorptionsstreifen. Die Ester lösten sich beim Verseifen klar auf; die Lösung gab die Phloroglucinreaction. Bis zur Trockne eingedampft, gab der Rückstand keine Reaction mehr.

V.

Versuch mit Xylose.

In Lösungen von 1:1000 bis 1:5000 gab die Xylose Phloroglucinreaction; die Orcinreaction versagte schon bei einer Verdünnung von 1:1000.

Bereitung der Ester.

0,997 g Xylose wurden in 1 Liter destillirten Wassers gelöst und mit 30 ccm Benzoylchlorid und 90 ccm 33 proc. Natronlauge geschüttelt und der Niederschlag abfiltrirt. Das Filtrat zeigte noch Phloroglucinreaction, und wurde abermals mit je 20 ccm Benzoylchlorid und 60 ccm Natronlauge geschüttelt und filtrirt. Das Filtrat hiervon gab noch immer die Reaction und wurde wieder mit resp. 10 ccm und 30 ccm geschüttelt, aber noch immer konnte eine schwache Phloroglucinreaction im Filtrate erhalten werden.

Verseifung der Ester.

Die Niederschläge wurden gewaschen, getrocknet, in heissem 96% Alkohol gelöst und mit metallischem Natrium verseift. Es entstand hierbei ein geringer Niederschlag, der sich allmählich vermehrte. Dieser Niederschlag gab die Phloroglucinreaction nicht, wohl aber das klare Filtrat. Nach längerem, mehrtägigem Stehen wurde der Niederschlag immer reichlicher, die Reaction der Lösung schwächer. Es handelte sich wahrscheinlich um eine Zersetzung der Xylose.

VI.

Versuch mit Arabinose und Euxanthinsäure.

0,05 g Arabinose und 0,25 g Euxanthinsäure wurden in 1 Liter destillirten Wassers, das mit 100 ccm 33 proc. Natronlauge versetzt war, gelöst und mit 30 ccm Benzoylchlorid geschüttelt. Der Niederschlag wurde abfiltrirt und gewaschen. Das Filtrat gab noch Phloroglucinreaction und wurde daher nochmals ebenso behandelt. Im Filtrate konnte Phloroglucinreaction noch immer, obgleich sehr schwach, erhalten werden. Der Niederschlag nach dem ersten Schütteln wurde in 100 ccm 96° Alkohol mit 0,15 g metallischen Natriums verseift. Es entstand ein gelblicher Niederschlag von euxanthinsaurem Natron. Das Filtrat gab die Phloroglucinreaction.

Es zeigen diese Versuche, dass auch kleine Mengen von Pentosen bei der Benzoylirung als Ester, doch nicht quantitativ genau, gewonnen werden und dass sie beim Verseifen der Ester in die alkoholische Lösung übergehen.

In meiner früheren Arbeit kam ich auf indirectem Wege zu dem Wahrscheinlichkeitsschlusse, dass, durch das von mir für andere

Zwecke gewählte Verfahren, es möglich sei die Pentosen im Harne unter Ausschluss der Glykuronsäuren nachzuweisen.

Allerdings dachte ich mir dabei, es sei bei den von mir in Anwendung gebrachten Mengen von Benzoylchlorid und Natronlauge so wenig Glykuronsäure mitgefällt worden, dass sie bei der Verseifung und den nachfolgenden Pentosenreactionen nicht in Betracht käme.

Diese letzte Annahme scheint nach den von mir jetzt ausgeführten Versuchen allerdings nicht stichhaltig zu sein, denn wenn Glykuronsäuren in normaler oder etwas vermehrter Menge in den von mir untersuchten Harnen vorhanden waren, muss doch meinen Versuchen gemäss angenommen werden, dass ein so grosser Theil davon mit den Gesamtestern ausfiel, dass er für das Zustandekommen der Pentosenreaction im Filtrate nach der Verseifung ausreichen dürfte. Dagegen zeigen die oben ausgeführten Versuche deutlich, dass die gesammte mitausgefällte Glykuronsäure nicht im Filtrate der verseiften Ester, wohl aber im Niederschlage, der bei der Verseifung entstand, zu suchen war. Die Glykuronsäure kommt wohl im Harne anders gepaart als in meinen Versuchen vor, dass aber die Natronsalze jener Säuren sich wesentlich anders verhalten sollten, als die Natronsalze der drei Versuchssäuren, ist wohl nicht anzunehmen. Ebenso wenig ist es anzunehmen, dass die Harnpentosen sich wesentlich anders als die von mir angewandten Pentosen verhalten sollten. Da die Pentosen in Alkohol löslich, die Natronsalze der Glykuronsäuren dagegen in Alkohol unlöslich sind, wäre hierdurch ein Mittel gegeben, die Pentosen von den Glykuronsäuren im Harne zu trennen.

Die Methode zum qualitativen Nachweis von Pentosen im Harne unter Ausschluss der Glykuronsäuren wäre dann folgende:

Aus etwa 500 ccm Harn werden die Benzoylester dargestellt[1]). Die Ester werden mit Natriumäthylat verseift und sodann filtrirt. Wenn im Filtrate mit Phloroglucin und Salzsäure oder mit Orcin und Salzsäure die Pentosenreaction positiv ausfällt, dann ist sie auf Pentosen unter Ausschluss der Glykuronsäuren zurückzuführen.

1) Huppert, Analyse des Harnes. 1898. S. 64. Wenn es sich um diabetische Harne handelt, muss die Methodik der Benzoylirung entsprechend modificirt werden.

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Zwei neue Laboratoriumsapparate.

Von

Hans Meyer.

(Mit 2 Abbildungen.)

1. Apparat für künstliche Respiration.

Es ist bekannt, dass bei passiver Athmung in langdauernden Versuchen es erforderlich ist, nicht nur die Inspiration sondern auch die Exspiration künstlich zu bewirken, weil die Elasticität der Lungen durch langdauerndes Einblasen der Luft bald leidet und für die spontane Austreibung der Luft dann nicht genügt.[1]) Die zu diesem Zweck verwendeten Wasserstrahlgebläse mit Wechselhahn oder Athemschieber arbeiten nicht regelmässig und nicht geräuschlos, gestatten keine genaue Bemessung und Variirung des ein- und ausgeathmeten Luftquantums und reichen nicht aus bei der Respiration grosser Thiere. — Eine Reihe von andern Apparaten genügen zwar einigen der eben gestellten Anforderungen, nicht aber allen und sind deshalb nicht allgemein zum Gebrauch und zur Anschaffung geeignet.

Deshalb hat auf meine Veranlassung und nach meinen Angaben Herr Mechaniker Rinck hier einen neuen Respirationsapparat gebaut, der wie ich glaube allen Anforderungen Rechnung trägt.

Der leitende Gedanke war, in Anlehnung an schon bekannte Apparate, die Ein- und Ausathmung durch eine im Anschluss an eine beliebige Druckwasserleitung ohne Weiteres selbstthätig zu betreibende und geräuschlos arbeitende, zweistieflige Kolbenluftpumpe zu bewerkstelligen, deren Hubhöhe, Tempo und Rhythmus während des Ganges beliebig, d. h. in weiten Grenzen und ohne Betriebsunterbrechung zu verstellen wäre. Insbesondere sollte in dieser Weise das Athemvolum etwa zwischen 25 und 1000 ccm

1) Vergleiche auch die Ausführungen von C. Lehmann, Verh. der physiol. Gesellschaft. Berlin, 29. Juni 1883.

verändert, sowie die Inspirations- oder Exspirationszeit unabhängig von einander verkürzt oder verlängert werden können. Mit Hilfe eines mit der Pumpe fest verbundenen automatisch und stets gleichmässig umgesteuerten Athemschiebers sollte die Inspirationsluft bis zur Trachealcanüle, und von dieser auf eigenem Wege die Exspirationsluft zurück zum Apparat und je nach Wunsch weiter durch analytische Absorptionsgefässe getrieben werden. —

Als Betriebsmotor wurde des geräuschlosen Ganges und sparsamen Wasserverbrauches wegen ein nach dem System der Wassersäulenmaschinen gebauter Apparat construirt, der hier zunächst für sich, mit Beziehung auf die beigedruckte schematische Skizze, beschrieben werden soll. — Die kleine Maschine besteht aus zwei miteinander fest verbundenen Druckpumpen, von denen die grössere a durch ihren auf- und niedersteigenden Kolben b die eigentliche Betriebsarbeit leistet, während die kleinere f der wechselseitigen Umsteuerung mittels Muschelschieber dient.

Das Druckwasser strömt durch den kleinen Cylinder k gleichzeitig in die kleine Druckpumpe f und durch den Schieberkasten e in die grössere Druckpumpe a. Tritt jetzt das Wasser über den Kolben b, so bewegt er sich abwärts, bis die obere Nase n seiner Führungsstange den in dem Gestelle m an horizontaler Axe drehbaren Hebel o herunterzieht und dadurch den Schieber i (in dem Cylinder k) emporbewegt. Dadurch wird die obere Zuflussöffnung des Cylinders f geschlossen, die untere geöffnet: das Wasser tritt nun unter den Kolben g, mit ihm wird der Schieber d (in dem Schieberkasten e) emporbewegt, und das Druckwasser jetzt unter den grossen Kolben b (im Cylinder a) geleitet. Das Spiel wiederholt sich nun in umgekehrter Weise. Durch Verstellen der unteren Nase n an der Kolbenstange von b kann, wie leicht ersichtlich, die Hubhöhe variirt werden.

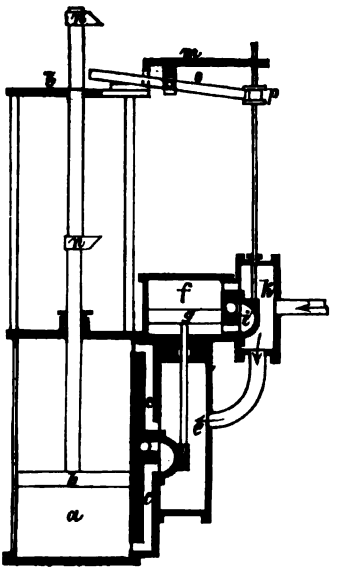


Fig. 1.

Der Motor hat keinen todten Punkt und beginnt in jeder Lage beim Aufdrehen des Wasserhahnes sofort zu arbeiten. Es braucht kaum bemerkt zu werden, dass er auch zum Treiben anderer Appa-

rate mit auf- und niedergehenden Bewegungen, wie Luftpumpen, Rührwerken u. a. m. geeignet ist.

Der Respirationsapparat selbst besteht aus zwei Cylindern von je 1 Liter Inhalt, deren Kolben mit dem Motorkolben b so gekuppelt sind, dass alle drei gleichzeitig auf- und niedergehen. Durch Verstellen der mit Schraubentrieb versehenen Nase n kann die volle Hubhöhe — einem Liter entsprechend — bis auf 2 mm — entspre-

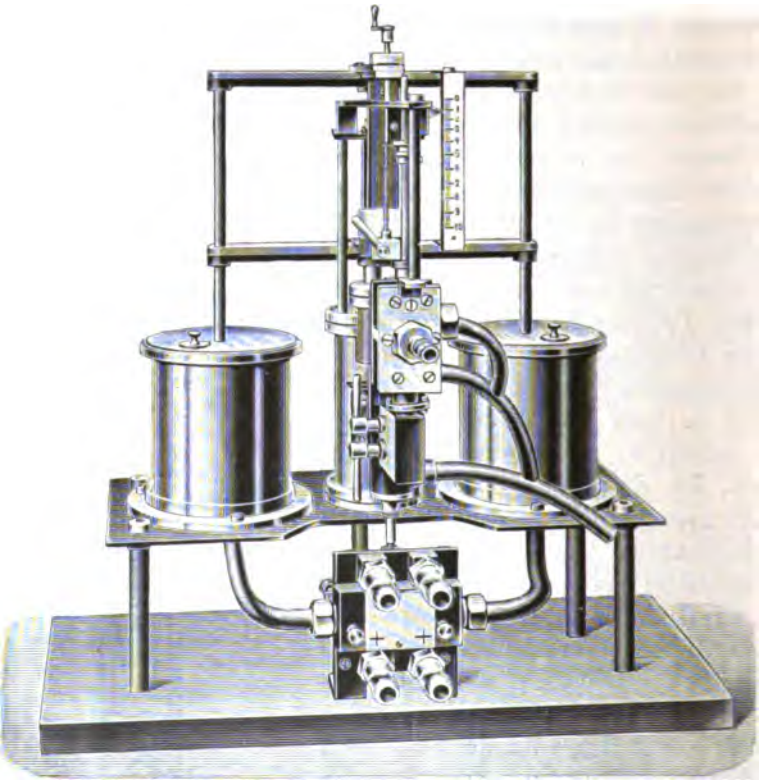


Fig. 2 (ca. $^1/_6$ nat. Gr.).

chend einem Luftvolum von 25 ccm — verringert werden; eine Theilung mit Zeiger gestattet die Grösse der Bewegung, und damit das jeweilige Athemvolum abzulesen.

Um die Schnelligkeit der In- und Exspiration unabhängig von einander und so den Athemrhythmus ändern zu können, wurde der Muschelschieber d durch einen Cylinderschieber ersetzt, und die dadurch gewonnenen zwei Zuleitungskanäle mit Hähnen versehen, durch welche die Bewegungen des Kolbens b gedrosselt werden

können. Auf diese Weise ist erreicht, dass der volle Wasserdruck auf den umsteuernden Cylinder f, der auch den gleich zu beschreibenden Athemschieber zu treiben hat, unverändert wirkt, während die Bewegungen der Druckpumpe a zusammen oder jede für sich beliebig verlangsamt werden können.

Der Athemschieber besteht aus einem starken rechteckigen, flachen Metallstück, das 6 Kanäle trägt; die beiden mittleren Kanäle, parallel zur Fläche gebohrt, treten seitlich aus und sind mit den Luftcylindern fest verbunden, die zwei oberen und zwei unteren durchbohren die Platte von hinten nach vorn, wo sie paarweise in Schlauchansätze enden. Auf der Rückseite münden die 6 Kanäle paarweise in sechs rechteckige Löcher, über denen eine Schieberplatte mit zwei nebeneinander liegenden Muschelschiebern schleift. Die Schieberplatte ist mit der nach unten durch eine Stopfbüchse des Kastens e hindurch verlängerten Kolbenstange g fest verbunden; durch ihre Bewegung werden die mittleren Kanäle einmal mit den oberen, das andere Mal mit den unteren Schlauchansätzen verbunden, während immer die nicht verbundenen geschlossen sind. So wird beim Steigen des Druckkolbens b die Luft durch die oberen Schlauchansätze in die beiden Luftcylinder eingesaugt, bei seinem Abwärtsgehen durch die unteren Schlauchansätze beiderseits wieder ausgepresst.

Der Gang der künstlichen Respiration ist nun folgender: Ein oberer und der zu ihm diagonal liegende untere Schlauchansatz sind durch Gummischläuche mit der Trachealcanüle verbunden, so dass die Lunge des Thieres mit dem Druckkanal des einen Luftcylinders und mit dem Saugkanal des anderen abwechselnd communicirt. Bei jedem Aufsteigen der Kolben saugt der erste Cylinder Aussenluft, der zweite die Lungenluft an; am Ende der Bewegung steuert der Apparat sich selbst und den Athemschieber um, die Kolben gehen nieder, und nunmehr drückt der erste Cylinder seinen Luftinhalt in die Lunge, der zweite den seinen, aus der Lunge vorher angesaugten, hinaus ins Freie oder in vorgelegte Absorptionsapparate.

Die dem ersten Cylinder zuströmende Aussenluft kann zu besonderen Zwecken durch vor- oder nebengeschaltete Gasometer oder Waschflaschen mit anderen Gasen oder Dämpfen gemischt werden.

Der Apparat bewirkt demnach, dass bei jeder Athmung dem Thiere ein gemessenes, momentan zu änderndes Luftvolum mit beliebiger Geschwindigkeit eingeblasen und ein gleich grosses Volumen, ebenfalls beliebig langsam oder plötzlich ausgesaugt wird. Sowohl die eingeathmete wie die aus-

geathmete Luft kann quantitativ analysirt werden. Da die Wege der In- und der Exspirationsluft bis zur Trachealcanüle getrennt laufen, so können die verbindenden Schläuche ohne merkliche Beeinträchtigung des jedesmaligen Luftwechsels beliebig lang genommen und auch von der Decke zum Operationstisch heruntergeführt werden.

Bei einem Wasserdruck von $3^1/_2$ Atmosphären, wie ich ihn in meinem Laboratorium habe, beträgt die grösste erreichbare Geschwindigkeit bei Einstellung auf 1 Liter Athmungsluft 24 Athmungen in der Minute, bei Einstellung auf ca. 25 ccm Luftvolum 140 Athmungen in 1 Minute. Um ein gleich schnelles Arbeiten der Pumpe zu erzielen, auch wenn nur ein viel geringerer Wasserdruck zur Verfügung steht, brauchen die Hahnbohrungen für den Wasserzufluss nur weiter genommen zu werden.

Soll das Athemvolum wie bei Versuchen an Meerschweinchen, Ratten u. s. w. kleiner als 25 ccm sein, so erhält die Trachealcanüle eine regulirbare Seitenöffnung wie bei der sonst üblichen Blasebalgathmung. Ein Athemvolum von 1 Liter Luft genügt für die grössesten Hunde; will man aber auf die erzwungene Exspiration verzichten, so können bei noch grösseren Thieren sogar jedesmal gegen 2 Liter Luft eingeblasen werden: die beiden Schläuche werden dann an die zwei unteren Druckluft-Schlauchansätze gesteckt und die Trachealcanüle mit T-Stück und Chauveau'schem Ventil versehen.

Der ganze Apparat beansprucht einen Flächenraum von 55:30 cm, vgl. die Abbildung im Maassstab von 1:6.

2. Organsaftpresse.

Zum Auspressen von Organ- oder Pflanzensäften habe ich von Herrn Mechaniker Rinck einen Presscylinder machen lassen, der aus zwölf aufeinander geschichteten, genau ineinander greifenden Ringen besteht, deren jeder auf seiner unteren ebenen Fläche eine Anzahl radiärer feiner Rinnen trägt. In den aufeinander geschichteten Ringen bilden diese Rinnen capilläre Kanäle, aus denen der Presssaft seitlich entweichen kann; um sein Verspritzen zu verhüten, münden die Capillarkanäle nicht direct nach aussen, sondern in eine an der Peripherie jedes Ringes umlaufende, durch den aufliegenden Ring gedeckte Sammelrinne, aus der breite Abzugslöcher nach aussen führen.

Soll der Presssaft klar gewonnen werden, so können zwischen die einzelnen Cylindersegmente passend geschnittene Ringe aus Filtrirpapier gelegt werden: der Apparat fungirt dann als regelrechte Filterpresse.

Die Ringe werden durch eine zweiseitige starke Verschraubung fest zusammengehalten und können so mit dem eingelegten Pressgut und aufgesetzten Stahlkolben unter jede genügend grosse hydraulische oder Differentialhebelpresse gestellt werden. Durch Fortlassen von einem oder mehreren Metallringen kann der Cylinder beliebig verkürzt und dadurch für kleine Mengen Pressgut bequemer benutzt werden; auch ermöglicht die Bauart des Apparates es leicht, den eingepressten Kolben und die gepresste Masse herauszunehmen, indem nach Entfernen der Verschraubung ein Ring nach dem anderen von oben her abgestreift wird.

Marburg, 28. Januar 1902.

Berichtigung.

In meiner 3. Mittheilung zur Theorie der Alkoholnarkose dies. Arch. XLVI. muss es heissen S. 340, Zeile 19 v. u. fiel statt „wuchs", und Zeile 17 v. u. nahm zu statt „nahm ab". Ferner ist in allen Tabellen der Theilungscoëfficient von Salicylamid bei 3° und 36° mit 2,223 resp. 1,400 einzusetzen, statt der irrthümlich zehnfach höher berechneten Werthe. An der Reihenfolge der Werthe so wie an den daraus gezogenen Schlussfolgerungen wird dadurch gar nichts geändert.

Hans Meyer.

XXVII.

Aus der medicinischen Klinik zu Breslau.

Das Verhalten von Adenin und Guanin im thierischen Organismus.

Von

Dr. Alfred Schittenhelm, Assistenzarzt.

Minkowski[1]) hat dadurch, dass es ihm gelang, bei Verfütterung freien Hypoxanthins an Menschen und Hunden eine gesteigerte Ausscheidung von Harnsäure mit dem Harne nachzuweisen, den directen Uebergang der genannten Base in Harnsäure bewiesen. Dadurch hat er die vor dieser bemerkenswerthen Entdeckung allgemein gültige Ansicht, dass nur Nucleinsubstanzen, in welchen die Purinbasen (also auch Hypoxanthin) in hydrolytisch abspaltbarer Form sich befinden, das Material für die Bildung der Harnsäure im thierischen Organismus liefern, endgültig widerlegt.

Dem Hypoxanthin ist seiner Constitution nach das Adenin nahe verwandt. Es geht nicht nur durch chemische Agentien, wie HNO_2, sondern nach Schindler[2]) auch durch Fäulniss und vermuthlich auch im thierischen Organismus in Hypoxanthin über.

Versuche, welche Minkowski mit diesem Körper an Hunden anstellte, liessen daher von vornherein ein ähnliches Resultat, wie bei Verfütterung von Hypoxanthin, erwarten. Sie verliefen jedoch in durchaus anderer Richtung: Es fand weder eine Vermehrung der Harnsäure statt, noch war Allantoin nachzuweisen (welches doch aus Hypoxanthin zu 70 Proc. entsteht). Dagegen fanden sich schwere anatomische Veränderungen in der Niere der Versuchsthiere, welche durch Ablagerung von krystallinischer Harnsäure und von harnsaurem Ammonium hervorgerufen wurden.

---

1) Minkowski, Untersuchungen zur Physiologie u. Pathologie der Harnsäure b. Säugethieren. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol., Bd. XLI, S. 375 f.

2) Schindler, Beitr. zur Kenntniss des Adenin u. Guanin u. ihrer Derivate. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 13, S. 432.

Ferner wurde bei Minkowski's Versuchen mit Adenin beobachtet, dass das letztere auf den Organismus des Hundes eine stark giftige Wirkung zeigte, sich äussernd in intensiven Krankheitserscheinungen, die mehrfach mit dem Tode des Thieres endeten. Abgesehen von gewissen Erscheinungen von Seiten des Circulationsapparates traten heftige Störungen im Intestinaltractus auf, welche ihren anatomischen Grund hatten in intensiver Entzündung der Darmschleimhaut, in geringerem Grade auch der Magenschleimhaut.

Da sich nach diesen Versuchen am Hunde das Adenin für den Organismus keineswegs als indifferent erwies, glaubte Minkowski, von Versuchen an Menschen von vornherein abstehen zu müssen.

Nun ergaben die Untersuchungen, welche — zum grössten Theile im Laboratorium unserer Klinik — über den Abbau der Purinkörper angestellt wurden, die bemerkenswerthe Thatsache, dass die einzelnen Purinkörper im Organismus verschiedener Thiergattungen in verschiedener Weise abgebaut werden, und es lag nahe, mit dieser Differenz auch die verschiedene Wirkungsweise dieser Körper bei den einzelnen Thieren in Beziehung zu bringen. So haben Krüger und Schmid[1]) für das Theobromin, Krüger[2]) für das Coffein gezeigt, dass sie beim Hunde anders abgebaut werden, als beim Kaninchen.[3]) Die Uebereinstimmung der Art und Weise des Abbaues beim letzteren Thiere mit der im menschlichen Organismus legte nahe, bevor am Menschen mit Adenin Versuche gemacht werden konnten, an Kaninchen einige Vorversuche anzustellen.

Ihr Ergebniss sei in Folgendem festgestellt:

I. Verfütterung von Adenin am Kaninchen.

Versuch I. Einem Kaninchen wurde mittelst Schlundsonde in Wasser gelöstes, freies Adenin eingegeben, und zwar erhielt es an 3 Tagen zweimal 0,25, an 3 Tagen einmal 0,5, und am letzten Tag dreimal 0,5 g, zusammen also 4,5 g Adenin. Am Tage nach Beendigung des Versuchs wurde es getödtet.

Versuch II. Das Kaninchen erhielt auf dieselbe Weise am 30. und 31. Mai und 1. Juni zwei Mal 0,25, am 2., 3. und 4. Juni 0,5, am 5. und 6. Juni drei Mal 0,5, am 7. Juni Morgens, Mittags und Abends je 1,0, am 8. Juni drei Mal 1,5 g, zusammen 13 g freies Adenin. Am 9. Juni wurde es getödtet.

Der Urin, welcher von beiden Kaninchen zusammen gesammelt wurde,

---

1) Ber. der deutschen chem. Gesellschaft, Bd. 32, S. 2677.

2) Ebenda, Bd. 32, S. 3336.

3) Vergl. auch die eben erschienene Mittheilung von Krüger und Schmid über Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen. Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. XXXIV, Heft 5 u. 6, S. 560.

enthielt schon am 2. Tage der Adeninfütterung zahlreiche Krystalle, welche in ihrer Form der des harnsauren Ammoniums ähnlich waren. Daneben fanden sich Tripelphosphate, Pseudocylinder mit Einlagerung obiger Krystalle und vereinzelte reine Pseudocylinder.

Das Sediment war sehr reichlich, die Farbe trüb gelblich-röthlich. Die Reaction war stark alkalisch. Eiweiss enthielt der Urin nicht. Der mikroskopische Befund blieb während des ganzen Versuches derselbe.

Der Sectionsbefund bot, abgesehen von den Veränderungen in der Niere, welche weiter unten beschrieben werden, nichts Besonderes, insbesondere keine Entzündungserscheinungen im Magen-Darmkanal.

Die chemische Untersuchung des gesammelten Harnes beider Thiere auf Harnsäure und Basen wurde nach der Methode von Krüger und Schmid ausgeführt: Es wurde 0,1 g Harnsäure erhalten, und aus dem Filtrat der Harnsäure konnte durch Fällung mit Pikrinsäure 12 g Adeninpikrat = 4,24 g reines Adenin gewonnen werden. Es hat also keine Vermehrung der Harnsäure stattgefunden. Dagegen sind 24,2 Proc. des eingegebenen Adenins im Harn wieder erschienen.

Aus diesen Versuchen ergab sich des Weiteren, in Uebereinstimmung mit unserer Vermuthung, dass Adenin thatsächlich beim Kaninchen im Gegensatz zum Hunde eine andere Wirkung zeigt, indem es in ausserordentlich grossen Dosen, ohne erkennbar schädliche Wirkung ertragen wurde. Die Thiere befanden sich bis zum Schluss des Versuchs durchaus wohl und zeigten nicht einmal verminderte Fresslust.

II. Veränderungen der Kaninchenniere nach Adeninverfütterung.

Bei dem ersten Kaninchen, welches nur kleine Dosen Adenin bekam, fanden sich keine Veränderungen in der Niere.

Um so auffallender war der Befund bei dem zweiten Kaninchen, welches 13 g Adenin erhielt. Die Oberfläche der in ihrer Grösse nicht veränderten Niere zeigte, nachdem die Kapsel ohne viele Mühe abgezogen war, zahllose feine, grauweisse Pünktchen. Auf dem Längsschnitt fanden sich eine Menge anscheinend den Nierenkanälchen entsprechender radiär verlaufender, grauweisser Striche und Streifen von verschiedener Ausdehnung, sowie mitunter grauweisse Punkte, analog denen an der Oberfläche. Diese Einlagerungen localisirten sich vornehmlich in der Rinde und in der Uebergangszone von Rinde zum Mark, während die Marksubstanz selbst beinahe ganz frei davon zu sein schien. Die Nierenbecken waren pathologisch nicht verändert.

Eine mikroskopische Untersuchung wurde zunächst am frischen Querschnitt vorgenommen. Man fand darin die Glomeruli vollkommen intact. In den Harnkanälchen dagegen traf man bald nach ihrem Austritt aus den Glomerulis bis hinab zur Grenze zwischen Rinde und Marksubstanz, entsprechend den makroskopisch sichtbaren Veränderungen, Einlagerung von theils reihenweise, theils einzelliegenden gelbbraunen Kugeln. Ihre Grösse war sehr verschieden; bald waren sie 5 — 6 Mal so gross,

bald kleiner als die umgebenden Epithelien. Sie lagen, wenn gehäuft, meist hintereinander, manchmal auch zu einem Klumpen geballt. Meist zeigten sie nur in den Randpartien des Gebildes radiäre Streifung, während das Centrum aus einer dunklen Kugel bestand.

Die Niere wurde in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet, geschnitten und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Danach finden sich die rosettenartigen Gebilde stets innerhalb der Harnkanälchen liegend, welche je nach der Grösse und Menge der Einlagerungen mehr oder weniger dilatirt erschienen. Entzündungserscheinungen finden sich nirgends. Dagegen bewirken grössere Kugeln meist eine Abplattung der Epithelien, welche an dem sichtlich plattgedrückten Kern deutlich hervortrat. Manchmal schien es auch, als ob die Epithelzellen sich von der Wand abgehoben hätten und im Lumen der Harnkanälchen lägen. Jedoch fanden sich nirgends ausgesprochene Cylinderbildungen. Eine Abbildung der Rosetten an dieser Stelle scheint überflüssig, da sie mit den von Minkowski beschriebenen und sehr gut abgebildeten Sphärolithen übereinstimmen.

Es sei noch das Resultat einiger, an ungefärbten Schnitten der in Alkohol gehärteten Niere vorgenommener mikroskopischer Reactionen mitgetheilt: Wasserzusatz verändert die kugeligen Gebilde nicht. Dagegen werden sie langsam gelöst durch Sodalösung, Ammoniak und Piperazinlösung, rasch durch Salzsäure und Natronlauge. Auf keine Weise konnte eine Umkrystallisirung an Ort und Stelle bewirkt werden. Vielmehr verschwanden die Rosetten unter Hinterlassung von hellen Flecken, welche der Grösse und Lage derselben entsprechen.

Eine chemische Untersuchung der Krystalle aus zerhacktem Nierengewebe gelang nicht, da auf diese Weise keine genügende Ausbeute erzielt wurde. Trotzdem aber scheint es sowohl der Krystallform wie dem mikrochemischen Befunde nach, ausser Frage zu stehen, dass es sich hier um Ablagerung von harnsaurem Ammoniak handelt.

Es reagirt also das Kaninchen in Bezug auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Niere nach Adenineingabe in ähnlicher Weise, wie der Hund. Es bedarf jedoch dazu erheblich grösserer Mengen.

Ueber einen zum Vergleich angestellten Controlversuch am Hunde kann ich mich kurz fassen:

Das mittelgrosse Versuchsthier erhielt innerhalb 8 Tagen im Ganzen 7,4 g Adenin. Schon am zweiten Tage (nach Darreichung von 3—4 Mal 0,5) typischer Harnbefund:

Rosetten in der Krystallform des harnsauren Ammoniums, vereinzelte Uratcylinder, spärliche Nierenepithelien. In den nächsten Tagen kamen dazu zahlreiche weisse Blutkörperchen, Plattenepithelien, ganz vereinzelte hyaline Cylinder, kein Albumen. Eine quantitative Schätzung der Purinbasen im Harn ergab — vornehmlich im Vergleich mit dem Harn der oben erwähnten Kaninchen — nur einen auffallend geringen Niederschlag. Anatomisch ergab sich das von Minkowski ausführlich geschilderte Bild, auf welches nicht näher eingegangen werden soll. Bemerkens-

werth war dabei vor Allem die enorme Hyperämie sämmtlicher innerer Organe und zahlreiche frische Blutungen im Herzmuskel, die an der Grenze zwischen Ventrikel und Vorhof am umfangreichsten waren. Keinerlei entzündliche Veränderungen. Endocard und Klappen frei. Dieser Befund deckt sich in gewissem Sinne mit den Angaben Minkowski's über das Verhalten des Circulationsapparates am lebenden Thiere nach Adeninzufuhr (sehr erregte Herzthätigkeit, auffallend verstärkter Herzstoss, vgl. insbesondere Versuch XX).

Die Verfütterung von Adenin hat ergeben, dass zwar keine Vermehrung von Harnsäure im Harne, wohl aber eine Ablagerung von Harnsäure und harnsaurem Ammonium in der Niere statthat. Da nun das Guanin, was die chemische Constitution betrifft, als Zwischenstufe beim Uebergange des Adenins in Harnsäure anzusehen ist, ergab sich aufs Neue die Frage: Wie verhält sich der thierische Organismus gegen Guanin? Versuche mit diesem Körper sind bereits früher schon wiederholt angestellt worden. Kerner[1]) hat an vier Tagen 25 g Guanin an Kaninchen verfüttert, ohne eine Zunahme der Harnsäure constatiren zu können. Da er sich aber der alten Methode von Heintz und Schwanert (Fällung der Harnsäure durch Salzsäure) bediente, so sind seine Versuche nicht maassgebend. Dann hat Stadthagen[2]) bei einem Hunde nach Eingabe von 6 g Guanin weder einen Anstieg der Harnsäure, noch der Basen constatiren können. Zum gleichen Resultat führten zwei neuere Versuche von Burian und Schur[3]) am Menschen. Sie verfütterten einer Patientin an 3 Tagen 7,1, einer zweiten 1,1 g Guanin. In letzter Zeit haben Krüger und Schmid diesen Versuch am Menschen wiederholt und dabei eine geringe, aber deutliche Vermehrung der Harnsäure, dagegen keine Vermehrung der Basen gefunden. Da ein einmaliger Versuch mit 0,6 g Guanin ihrerseits vorliegt, empfinden sie selbst das Bedürfniss einer Controlle. Endlich versprach — mit Rücksicht auf die oben geschilderten Befunde nach Adenineingabe — auch hier die pathologisch-anatomische Untersuchung Interesse.

III. Verfütterung von Guanin am Kaninchen.

Versuch III. Einem Kaninchen wurde mittelst Schlundsonde in Wasser gelöstes Guaninsulfat einverleibt. Es erhielt am 1. Tage 0,3, am 2. zwei Mal 0,5, am 3. Tage wurde ausgesetzt, am 4. und 5. Tage 0,5, am 6. und 7. Tage zwei Mal 0,5 g. Im Ganzen wurden also 5,3 g Guaninsulfat verfüttert.

1) Liebig's Annalen Nr. 103, S. 249.
2) Virchow's Archiv 109, S. 416.
3) Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 80.

Eine mikroskopische Untersuchung des eiweissfreien Urins ergab im durch Centrifugiren gewonnenen Sediment als einzigen Befund spärliche Anzahl von Tripelphosphaten.

Das Kaninchen befand sich am Schlusse des Versuches, sowie die folgende Zeit ganz wohl. Als es nach einigen Wochen getödtet wurde, fanden sich bei der Section keine pathologischen Veränderungen, insbesondere keine Harnsäureablagerungen in der Niere.

Bei der chemischen Untersuchung des gesammelten Urins konnte, in Uebereinstimmung mit den früheren Autoren, keine Vermehrung der Harnsäure und der Basen festgestellt werden.

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Die Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslichte.

Von

Paul Gerlinger.

(Mit 1 Abbildung.)

Die Thatsache, dass giftige Gase entstehen, wenn Chloroformdämpfe an Gas- oder auch an gewöhnlichen Petroleumflammen vorbeistreichen, ist in den letzten Jahren mehrfach erörtert worden.

Den ersten Hinweis darauf scheint v. Langenbeck's Bemerkung zu bilden, dass „Operationen bei Gaslicht dadurch gefährlich werden können, dass bei dem Verdunsten des Chloroforms das irrespirable Chlorkohlenoxyd sich bildet". [1])

Eversbusch stellt fest; dass bei Operationen unter diesen Umständen öfter nach etwa ½stündiger Dauer ein sehr heftiger Hustenreiz bei allen Anwesenden eintritt, ein Uebelstand, dem durch kräftige Ventilation zu begegnen sei. [2])

Zweifel berichtet über 7 Laparotomieen, bei welchen in Folge der gleichen Ursache theils Husten und Rasseln, theils schwere katarrhalische Pneumonien entstanden. [3])

Paterson bespricht mehrere Fälle von Erkrankungen, bestehend in heftigen Hustenanfällen, Brennen und Constrictionsgefühl auf den Schleimhäuten des Halses und Kehlkopfes, Schwindel und Kopfschmerzen, welche durch die Zersetzungsproducte des Chloroforms verursacht worden sind. [4])

---

1) B. v. Langenbeck, Vorlesungen über Akiurgie. Mit Benutzung hinterlassener Manuskripte herausg. v. Th. Gluck. 1888. S. 9.

2) Eversbusch, Ueber den nachtheiligen Einfluss des Leuchtgases bei gleichzeitiger Anwendung von Chloroform. Münch. medicin. Wochenschr. 1889. Nr. 13. S. 212.

3) Zweifel, Ueber Lungenentzündung nach Laparotomieen in Folge von Zersetzung des Chloroforms im Gaslicht. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 15. S. 317.

4) Paterson, On a danger attending the administration of chloroform by gaslight. The Practitioner. Juni 1889. S. 418.

Stobwasser hat bei Meerschweinchen und Kaninchen, welche er diese Zersetzungsproducte einathmen liess, schwere Dyspnoe und Lungenödem, zum Theil mit nachgefolgtem Tode, auftreten sehen.

Wie Paterson findet er als hauptsächlich in Betracht kommend Chlorkohlenoxyd und Salzsäure.[1])

Nach Kunkel sind die entstehenden Stoffe Salzsäure und eine geringe Menge von Chlor, neben nicht näher untersuchten brenzlichen Substanzen. Dagegen hat er Chlorkohlenoxyd, Ameisensäure und Kohlenoxyd nicht gefunden.[2])

Auch Eisenlohr und Fermi finden kein Chlorkohlenoxyd, sondern in erster Linie Salzsäure und daneben wenig Chlor.[3])

Hingegen schreibt Schumburg die Giftwirkungen besonders dem Chlorkohlenoxyd zu, welches nicht nur die Schleimhäute reize, sondern auch im Blute in Folge Zerfalles in Salzsäure und Kohlenoxyd den Tod durch Kohlenoxydvergiftung herbeiführen könne.[4])

Auch die neueren Lehrbücher der Pharmakologie u. a. machen auf die Gefahr aufmerksam, welche die Anwendung von Chloroform bei Gaslicht mit sich bringt.[5])

---

1) Stobwasser, Ueber Zersetzung des verdunsteten Chloroforms in der Leuchtflamme. Berl. klin. Wochenschr. 1889. Nr. 34. S. 760.

2) Kunkel, Ueber die Chloroformzersetzung durch künstliche Lichtquellen. Würzb. Sitzungsber. 1890. Nr. 2. S. 29.

3) Eisenlohr u. Fermi, Die Zersetzungsproducte des Chloroforms bei Chloroformirung in mit Flammen erleuchteten Räumen. Arch. f. Hyg. 1891. Bd. XIII. S. 269.

4) Schumburg, Ueber die Art der Bildung von Zersetzungsproducten des Chloroforms bei Gaslicht. Hyg. Rundschau 1898. Nr. 19. S. 921.

5) Vgl. z. B.: C. Binz, Vorlesungen über Pharmakologie, 2. Aufl., S. 30. — O. Schmiedeberg, Grundriss d. Arzneimittellehre. 3. Aufl. S. 44. — A. Dastre, Les anesthésiques. 1890. S. 136.

Weitere einschlägige Abhandlungen, deren Originale mir nicht zugänglich waren, sind folgende:

Helmuth, Operations under chloroform by gaslight (a peculiar and unique occurrence). Rep. „Helmuth House", New-York 1888/89. III. S. 9.

Miller, Chloroform narcosis in the presence of gaslight as a cause of catarrhal pneumonia (?). Proc. Philad. Co. M. Soc. Philad. 1889. X. S. 247.

Rudolph, Die Zersetzung von Chloroformdämpfen durch Gaslicht. Würzburg 1891.

Martin, On the dangers and disadvantages of administering chloroform in the presence of a naked flame. Birmingh. M. Rev. 1892. S. 83.

Janssen, Chloroform en Kunstlicht. Nederl. mil. geneesk. Arch. Leiden 1893. S. 557.

Brandenberg, Ueber Chloroformzersetzung bei offenem Gaslicht. Corr. Bl. f. schweiz. Aerzte. Basel 1897. S. 687.

Nichtsdestoweniger scheint diese Thatsache manchen Aerzten noch unbekannt zu sein, wie ein von Lorentz mitgetheilter Fall aus dem Jahre 1898 beweist.[1]) Derselbe möge hier angeführt werden, weil er die ernste Bedeutung der Sache klarzulegen besonders geeignet ist.

In dem katholischen Krankenhause einer Stadt Westfalens wurde an einem Schussverletzten eine umfangreiche Operation (Laparotomie und Verschluss zweier Magenwunden) vorgenommen; die bei Gaslicht stattfindende Narkose dauerte über 3 Stunden. Es waren 2 Aerzte und 4 Krankenschwestern zugegen.

Während der Operation wurden alle 6 Anwesenden von heftigem, krampfhaftem Hustenreiz befallen, doch fühlten sie sich nach beendigter Operation unter dem Einflusse frischer Luft wieder vollkommen wohl. Drei Stunden nachher traten bei allen Betheiligten mehr oder minder starke Vergiftungsanfälle auf, die in Cyanose, Athembeschwerden, Beklemmungen und Husten, bei einigen auch in Collapsanfällen bestanden. Eine Krankenschwester verschied 28 Stunden nach Schluss der Operation.

Der Krankenhausarzt, der die Operation ausgeführt hatte, erkrankte sehr schwer und schwebte mehrere Tage in Lebensgefahr; die anderen Personen genasen in verhältnissmässig kurzer Zeit.

Auf Anordnung der Staatsanwaltschaft wurde die Obduction der Leiche der Krankenschwester vorgenommen; das Ergebniss war ein negatives, insbesondere fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Athemwege und der Lungen vor; das im Herzen befindliche Blut war dunkelroth und geronnen und enthielt kein Kohlenoxyd.

Die Leiche des Verletzten, der 6 Stunden nach der Operation starb, wurde gleichfalls obducirt; als Todesursache stellte sich eine Schusswunde der Leber und des Magens mit grossem Blutaustritt in die Bauchhöhle heraus. Das Blut hatte die gleiche Beschaffenheit wie das der Krankenschwester. —

Die Zersetzung des Chloroforms im Gaslichte verläuft bekanntlich in der Weise, dass durch directe Oxydation in der Umgebung der Flamme zunächst das heftig reizende Chlorkohlenoxyd (Phosgengas) und Salzsäure entsteht, entsprechend der Formel:

$$CHCl_3 + O = HCl + COCl_2.$$

Dass wirklich Chlorkohlenoxyd auftritt, giebt sich schon kund durch den Geruch, der von dem des Chlors und der Salzsäure deut-

1) Lorentz, Giftige Wirkung der Dünste, die durch Zersetzung des Chloroforms bei Gaslicht entstehen. Zeitschr. f. Medicinalbeamte 1898. Nr. 3.

lich verschieden ist, sowie durch die — für Säurechloride charakteristische — Bildung von weissen Nebeln an der feuchten Luft.

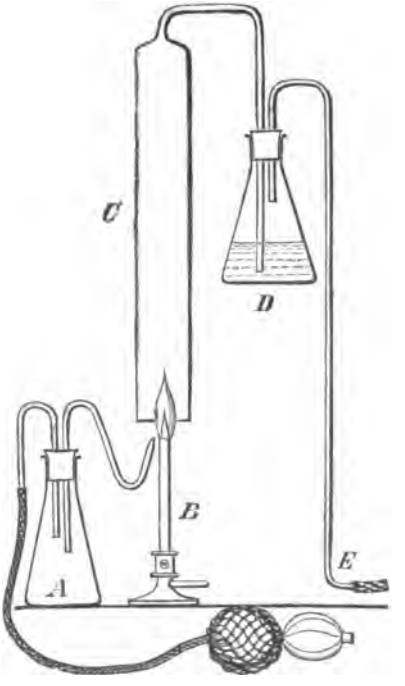
Worauf die giftige Wirkung dieses Körpers beruht, scheint noch nicht genügend aufgeklärt zu sein. Das Chlorkohlenoxyd zersetzt sich, wie bekannt, mit heissem Wasser rasch, mit kaltem dagegen nur langsam, gemäss der Gleichung:

$$COCl_2 + H_2O = CO_2 + 2HCl.$$

Auch bei der Temperatur des thierischen Organismus dürfte dieser Process an den Schleimhäuten der Athmungsorgane langsam genug vor sich gehen, um einem Theile des Chlorkohlenoxydes als solchem das Eindringen in die Gewebe zu ermöglichen. Unwahrscheinlich ist aber jedenfalls die Annahme Schumburg's [1]), nach welcher im Blute eine Spaltung desselben in Kohlenoxyd und Salzsäure stattfindet. Dieselbe ist sowohl vom rein chemischen Standpunkte aus [2]), als auch auf Grund der von Stobwasser und vor Allem von Lorentz mitgetheilten Obductionsbefunde zu verneinen.

Aus dem Verhalten des Chlorkohlenoxydes gegen Wasser geht selbstverständlich auch hervor, dass die von einigen vorgeschlagenen Maassregeln — Aufstellen von Soda- oder Boraxlösung oder Kalkmilch in den Operationsräumen u. s. w. — zur Beseitigung der Vergiftungsgefahr unzureichend sind.

Der beistehend abgebildete, einfache Apparat, der die bei einer Gaslampe in Betracht kommenden Verhältnisse wiedergiebt, soll in der Vorlesung die Umwandlung der Chloroformdämpfe demonstriren. Herr Prof. Binz hat denselben im vorigen und in diesem Jahre benutzt und ihn handlich und zweckentsprechend gefunden.[3])



Von dem oberen Ende des unten offenen Glascylinders C führt

1) S. o.

2) Eine Spaltung des Phosgens in Kohlenoxyd, Salzsäure und Ameisensäure findet erst bei mehrstündigem Erhitzen mit Wasser auf 225° C. statt.

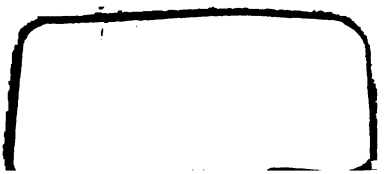
3) Ob bereits ein ähnlicher existirt oder nicht, ist mir unbekannt.

ein doppelt gebogenes Glasrohr bis nahe zum Boden des Kolbens D, welcher etwa zur Hälfte mit verdünnter Silbernitratlösung oder mit Wasser, das man durch einige Tropfen Methylorangelösung gelb gefärbt hat, angefüllt ist. Ein zweites, über der Flüssigkeitsfläche mündendes Rohr verbindet den Apparat (bei E) mit einer Wasserstrahlpumpe. In dem unteren Theile des Cylinders C brennt eine kleine Bunsenflamme [1]), deren Verbrennungsgase mittelst der Wasserstrahlpumpe aus dem Cylinder ab- und durch die Flüssigkeit in D hindurchgesaugt werden. Hierbei findet keinerlei Reaction statt. Sobald aber aus dem Kolben A, der etwas Chloroform enthält, ein Gemisch von Chloroformdämpfen und Luft an der Flamme vorbei in den Cylinder eingeblasen wird, beginnt in D sich ein Niederschlag von Chlorsilber zu bilden oder aber die gelbe Farbe des Methylorange in eine rothe überzugehen, während über der Flüssigkeit weisse Nebel von Phosgen sichtbar werden. Wenige Tropfen Chloroform in A und ein etwa $^1/_4$ — $^1/_2$ Minute andauerndes Blasen genügen, um bereits nach 2 — 3 Minuten die Reaction mit grösster Deutlichkeit hervortreten zu lassen. Auch kann man Silber- und Methylorangelösung (am besten in dieser Reihenfolge) in zwei verschiedenen Kolben zu gleicher Zeit einschalten, da bei dem raschen Durchtreten der Gase durch die Flüssigkeit die Absorption der Salzsäure in dem ersten Kolben durchaus keine vollständige ist.

Das Chloroform allein bildet kein Chlorsilber — wenn es rein ist — und färbt das Methylorange nicht roth.

Nimmt man nach einigem Durchleiten die Flasche D fort, so gewahrt man sogleich in den Luftwegen den scharfen Reiz des Chlorkohlenoxyds.

---

1) Eine leuchtende Gasflamme oder ein Auerbrenner haben die gleiche Wirkung.

51.